

Die Kurz- und Einleitungsnarkose  
mit Alfentanil und Etomidat  
bei Schaf und Ziege

Gudrun Tonzer

Gess München  
1984







Aus der Chirurgischen Tierklinik  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. Horst Schebitz

angefertigt unter Leitung von  
Privatdozent Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt  
im Institut für Experimentelle Chirurgie  
der Technischen Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

Die Kurz- und Einleitungsnarkose  
mit Alfentanil und Etomidat  
bei Schaf und Ziege

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
von  
Gudrun Tonzer aus Vaihingen/Enz  
München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Schebitz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. habil. W. Ahne

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH  
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090





## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                            | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. EINLEITUNG                                                              | 1     |
| 2. SCHRIFTTUM                                                              | 4     |
| 2.1. Inhalationsnarkosen                                                   | 4     |
| 2.2. Injektionsnarkosen                                                    | 6     |
| 2.2.1. Chloralhydrat                                                       | 6     |
| 2.2.2. Barbiturate                                                         | 9     |
| 2.2.3. Xylazin                                                             | 13    |
| 2.2.4. Ketaminhydrochlorid                                                 | 15    |
| 2.2.5. Neuroleptika                                                        | 18    |
| 2.2.6. Neuroleptanalgesie                                                  | 19    |
| 2.2.7. Weitere Narkosemethoden beim kl. Wdk.                               | 21    |
| 2.2.8. Etomidat                                                            | 24    |
| 2.2.9. Alfentanil                                                          | 35    |
| 2.2.10. Kombination von Alfentanil und Etomidat<br>bei anderen Tierspezies | 44    |
| 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN                                                   | 46    |
| 3.1. Zielsetzung                                                           | 46    |
| 3.2. Material und Methoden                                                 | 47    |
| 3.2.1. Versuchstiere                                                       | 47    |
| 3.2.2. Medikamente                                                         | 47    |
| 3.2.3. Versuchsreihe A                                                     | 48    |
| 3.2.3.1. Dosierung und Applikation                                         | 48    |
| 3.2.3.2. Versuchsplan                                                      | 49    |
| 3.2.4. Versuchsreihe B                                                     | 51    |
| 3.2.4.1. Dosierung und Applikation (initial)                               | 51    |
| 3.2.4.1. Langzeithnarkosen                                                 | 52    |
| 3.2.5. Versuchsreihe C                                                     | 53    |
| 3.2.5.1. Versuchsvorbereitungen                                            | 53    |

|                                                                                      | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.2.5.2. Durchführung der Messungen                                                  | 54    |
| 3.2.6. Statistische Auswertung                                                       | 55    |
| 3.2.7. Gemessene und errechnete Parameter                                            | 56    |
| 3.3. Ergebnisse                                                                      | 58    |
| 3.3.1. Versuchsreihe A                                                               | 58    |
| 3.3.1.1. Dosis-Wirkungs-Beziehung                                                    | 58    |
| 3.3.1.2. Klinischer Verlauf für die Optimal-<br>dosis                                | 59    |
| 3.3.1.3. Alleinige Verabreichung von Etomidat                                        | 61    |
| 3.3.1.4. Alleinige Verabreichung von Alfentanil                                      | 62    |
| 3.3.1.5. Gewöhnungserscheinungen                                                     | 63    |
| 3.3.2. Versuchsreihe B                                                               | 72    |
| 3.3.2.1. Klinische Beobachtungen bei der<br>Narkoseeinleitung                        | 72    |
| 3.3.2.2. Langzeitnarkosen                                                            | 73    |
| 3.3.3. Versuchsreihe C                                                               | 77    |
| 3.3.3.1. Herz- und Kreislaufparameter                                                | 77    |
| 3.3.3.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt                                             | 86    |
| 3.3.3.3. Körpertemperatur                                                            | 89    |
| 4. DISKUSSION                                                                        | 105   |
| 4.1. Dosis-Wirkungs-Beziehung                                                        | 105   |
| 4.2. Klinische Beobachtungen zur Kombination Alfentanil/Etomidat bei Schaf und Ziege | 107   |
| 4.3. Alleinige Verabreichung von Etomidat bzw. Alfentanil                            | 109   |
| 4.4. Herz-Kreislaufverhalten                                                         | 111   |
| 4.5. Atmung und Säure-Basen-Haushalt                                                 | 112   |
| 4.6. Schlußbetrachtungen                                                             | 115   |

|                                               | Seite |
|-----------------------------------------------|-------|
| 5. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND<br>SYMBOLE | 117   |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG                            | 119   |
| 7. SUMMARY                                    | 121   |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS                       | 123   |



## 1. EINLEITUNG

Eine allgemeine Betäubung mit vorübergehender Ausschaltung des Bewußtseins, der Schmerzempfindung und der Motorik wird beim Wiederkäuer unter Praxisbedingungen nur selten erforderlich sein, da sich fast alle hier vorkommenden Operationen in Lokalanästhesie, erforderlichenfalls nach vorheriger Gabe eines Tranquilizers oder Xylazin, durchführen lassen.

Größere Eingriffe dagegen, und speziell die Belange der experimentellen Chirurgie, machen auch beim Wiederkäuer eine Allgemeinnarkose notwendig.

Dabei ist zu bedenken, daß jede längerdauernde reflexlose Narkose beim Wiederkäuer, aufgrund der ihm eigenen anatomischen und physiologischen Besonderheiten des Verdauungstraktes und des relativ niedrigen Lungenvolumens, schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen kann.

Während tiefer Narkose kommt es zur Erschlaffung der quergestreiften Oesophaguskulatur und der Kardia, so daß bei jeglichem Anstieg des intraruminalen Druckes oder Kopftiefhaltung Ingesta in den Pharynx gelangen kann und eine hohe Aspirationsgefahr darstellt. Hinzu kommt die Tatsache, daß sich aus der herabgesetzten Pansenmotilität, d.h. dem fehlenden Ruktus während der Narkose, eine aus der weiterlaufenden bakteriellen Fermentation stammende Gasansammlung ergibt, die schnell zur Tympanie führen kann - beim nicht nüchternen Tier innerhalb einer



Stunde. Diese Tympanie erzeugt einen Zwerchfellhochstand und damit eine Behinderung der Atmung (1, 37).

Um diesen Gefahren vorzubeugen, sollten Eingriffe unter Allgemeinnarkose nie ohne vorherigen 24 bis 48-stündigen Futter- und 6 bis 8-stündigen Wasserentzug vorgenommen werden. Nach Mitchell und Williams (92) hat ein Futterentzug über 48 Stunden beim Wiederkäuer nur eine leichte Alkalose zur Folge.

Weiter empfiehlt sich die Intubation des Tieres, auch wenn die Narkose mittels Injektionsnarkotika unterhalten wird, um die Aspiration von regurgitiertem Panseninhalt und/oder von stets reichlich sezerniertem Speicheldrüsensekret zu verhindern.

Zum dritten wird man beim Wiederkäuer die rechte Seitenlage vorziehen, damit der Pansen nicht dem Druck der anderen Eingeweide ausgesetzt ist, wodurch die Gefahr des Ausfließens von Vormageninhalt weiter gemindert wird (1).

Die Rückenlage sollte, wenn möglich, ganz unterbleiben, als hier einerseits die Exkursionen des Zwerchfells durch den Pansen beeinträchtigt werden, und andererseits leicht Lungenveränderungen in Form von Stauungserscheinungen, alveolären Blutungen und interstitiellen Ödemen auftreten können (42).

Die Unterlage muß, insbesondere bei fehlender Intubation so beschaffen sein, daß Vorderkörper und Hals des Tieres erhöht, der Kopf aber zum Flotzmaul

hin abfallend gelagert werden kann, so daß die Rachengegend am höchsten liegt. Damit wird sowohl der Speichelabfluß nach außen gesichert, als auch Rückfluß von Panseninhalt weitgehend unterbunden (50).



Abb. 1: Lagerung in Narkose nach Hecker (50)

Sollten trotz der genannten Vorsichtsmaßnahmen schwere Komplikationen wie hochgradige Tympanie oder Futteraspiration auftreten, sind als ultima ratio die Trokarisierung des Pansens bzw. die Tracheotomie in Erwägung zu ziehen.

## 2. SCHRIFTTUM

Im folgenden soll kurz auf die gängigen Narkoseformen bei Schaf und Ziege eingegangen werden.

### 2.1. Inhalationsnarkosen

Die Inhalationsnarkose bietet insbesondere aufgrund ihrer guten Steuerbarkeit einen wesentlichen Vorteil gegenüber der reinen Injektionsnarkose, wird aber wegen des relativ großen technischen Aufwandes in der Hauptsache Kliniken vorbehalten bleiben.

Beim Wiederkäuer ist mit den heute gebräuchlichen Substanzen, in der Regel Halothan, weniger Methoxyfluran und Zyklopropan, eine gute Narkose mit idealen Operationsbedingungen und kurzer Aufwachphase zu erzielen.

Für die Einleitung der Narkose kommen Barbiturate, Xylazin/Ketamin oder die Zufuhr eines Inhalationsanästhetikums über eine Atemmaske zur Anwendung.

Wiederkäuer sollten aus den genannten Gründen in jedem Fall intubiert werden. Dies erfolgt bei Schaf und Ziege vorzugsweise mit einem überlangen beleuchteten Spatel (30 - 35 cm) und sehr weitulmigen Magill-Tuben (40 -46 Ch).

Die Beatmung kann mit den üblichen Narkoseapparaten der Human- und Veterinärmedizin durchgeführt werden (27, 34, 43, 50, 121).

Die Einleitung erfordert für Halothan Konzentrationen von 2,0 - 4,0 Vol.%, für Methoxyfluran 1,5 - 2,0 Vol.%, zusammen mit Sauerstoff oder einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (2:1 - 1,5), die Unterhaltung eine solche von 0,5 - 2,0 Vol.% für Halothan bzw. 0,5 - 1,0 Vol.% für Methoxyfluran (47, 80, 121).

Ein häufig auftretender kurzer reflektorischer Atemstillstand bei der Einleitung (19, 121) oder während der Narkose, was z.T. auch auf die Wirkung des reinen Sauerstoffs im Inhalationsgemisch zurückgeführt wird (32), kann durch manuelle Kompression des Atembeutels überbrückt werden. Jedoch sollte aufgrund der Atemdepression und der ausgeprägten Blutdrucksenkung die Konzentration im Inhalationsgemisch so niedrig wie möglich gehalten werden. Schleimhautfarbe, kapilläre Füllungszeit, Pulsfrequenz- und qualität, Atemfrequenz- und tiefe sind kontinuierlich zu prüfen. Ein weiterer Anhaltspunkt für die Narkosetiefe ist die Stellung des Augapfels (außer nach Ketamin-Einleitung), der für gewöhnlich nach unten gedreht sein soll (19, 62, 80, 121, 134).

Trotz seiner kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen gilt Halothan als Mittel der Wahl für die Inhalationsnarkose; seine Parenchymtoxizität ist gering, es ist nicht brennbar, Ein- und Abflutungszeit verlaufen relativ rasch (47, 50).

Methoxyfluran ist in seiner Wirkung dem Halothan vergleichbar, führt aber zu einer ausgeprägteren

Muskelrelaxation. Die Nachteile liegen hier, aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit und der dadurch bedingten langsamen An- und Abflutung, in einer längeren Dauer bis zum Wirkungseintritt und einer verzögerten Aufwachphase (47, 121).

Zyklopropan dagegen besitzt wegen seiner schnellen Ein- und Ausflutung eine gute Steuerbarkeit und führt zu ausgeprägter Analgesie und Bewußtlosigkeit, ist aber mit Luft und Sauerstoff explosibel (47). Nach Gregory (43) stellt die Kombination Zyklopropan-Sauerstoff im Mischungsverhältnis 1:6 die ideale Anästhesiemethode bei Schaf und Ziege dar.

Die Verwendung von Lachgas beim Wiederkäuer sollte nach Trim (134) nur mit Vorbehalt erfolgen, da es aufgrund seiner geringen Löslichkeit im Blut leicht in den Pansen überwechselt und hier zur Tympanie führen kann.

## 2.2. . Injektionsnarkosen

### 2.2.1. Chloralhydrat

1875 erstmals von Humbert bei Pferden eingesetzt, findet es bis heute, wenn auch in geringerem Ausmaß, Anwendung bei der Sedation und Basalnarkose von Pferd, Schwein und Wiederkäuer.

Es gehört wirkungsmäßig in die Gruppe der Schlafmittel. Hohe Dosen führen bei Tieren nach intra-

venöser, enteraler oder intraperitonealer Applikation zu narkoseähnlichen Zuständen. Tiefe und langanhaltende Narkosen sind mit Chloralhydrat dagegen nicht zu erzielen (47, 134).

Chloralhydrat beeinflusst vorwiegend das motorische System. Sinnesempfindungen bleiben bisweilen uneinflusst, so daß optische und akustische Reize zu ungewöhnlichen Reaktionen führen können. Kreislauf- und Atemzentrum der Medulla oblongata werden gedämpft, was zu Blutdruckabfall und Atemhemmung führt. Die Schmerzausschaltung ist unvollständig.

Die Substanz führt nach lokaler Applikation zu Irritationen des Gewebes, weshalb die Injektion über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten und streng intravenös in einer 7,5 - 10%-igen Lösung zu erfolgen hat. Die therapeutische Breite ist gering; als Mononarkotikum wirken die zum Erreichen einer vollständigen Analgesie und Muskelrelaxation erforderlichen Dosen bereits toxisch (47, 134, 140).

Chloralhydrat wird in Blut und Leber schnell zu Trichloräthanol reduziert, das für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist.

Der weitere Abbau in der Leber verläuft langsam, die Ausscheidung erfolgt als Urochloralsäure bzw. Chloralhydratglucuronidid vornehmlich über die Nieren (47).

Sterner (123) empfiehlt für die Belange der experimentellen Chirurgie beim Schaf eine Kombinationsnarkose mit Chloralhydrat als Basisnarkotikum (21,3g),

ergänzt durch Pentobarbital (4,8 g) und Magnesiumsulfat (10,6 g), die in einer wässrigen Propylenglykollösung (9,5%-ig, ad 500 ml) als Mischinfusion gegeben werden. Die Dosierung erfolgt nach Wirkung.

Als weitere Möglichkeit wird eine Mischung aus Chloralhydrat und Magnesiumsulfat (je 10%-ig) erwähnt, von der 1,5 ml für eine Vollnarkose beim Schaf als geeignet erscheinen (106).

Die Kombination von Xylazin (0,2 mg/kg) und Chloralhydrat (80 mg/kg) als 10%-ige Lösung verabreicht, ergibt nach Bolbol und Hassan (8) beim Schaf eine vollständige, tiefe und störungsfreie Allgemeinanästhesie mit zufriedenstellender Muskelrelaxation von durchschnittlich 42 Minuten Dauer.

Der Vollständigkeit halber sei noch die Chloralose erwähnt, eine Verbindung des Chlorals mit wasserfreier Glucose, die in einer Dosierung von 0,05 g/kg in 1- oder 10%-iger Lösung verabreicht, zu einem oberflächlichen Schlaf von 4 - 6 Stunden Dauer führt (36).

### 2.2.2. Barbiturate

Chemisch gesehen handelt es sich bei den Barbituraten um Säuren, d.h. Malonyl-Harnstoffderivate, die in Form ihrer stark alkalischen Natriumsalze in wässriger Lösung verwendet werden, da die Säuren selbst nicht wasser-, sondern lipidlöslich sind.

Durch verschiedene Substitutionen am Grundmolekül entstehen die sogenannten klassischen Barbiturate, die N<sub>1</sub>-substituierten Barbiturate und die Thiobarbiturate, was zu einer Änderung des pharmakokinetischen Verhaltens führt, während die eigentliche pharmakologische Wirkung durch die Substitution unbeeinflusst bleibt (47).

Die Dauer der Barbituratnarkose wird zum einen durch die Metabolisierungsrate und Ausscheidung über den Harn bestimmt, zum anderen durch die Umverteilung im Organismus, d.h. Abnahme der Konzentration im ZNS und Zunahme der Konzentration in anderen Geweben, insbesondere im Fettgewebe. Während der erste Prozeß sehr langsam verläuft, ist der zweite die Ursache für die ultrakurze Wirkung der Thiobarbiturate (47).

Die Depression zentralnervöser Funktionen durch Barbiturate erfolgt unspezifisch ohne besondere Bevorzugung einzelner Strukturen und erreicht dosis- bzw. konzentrationsabhängig alle Stadien von Sedation über Hypnose hin zur Anästhesie.

Allen Barbituraten ist der dämpfende Effekt auf das Atem- und Vasomotorenzentrum gemeinsam. Insbesondere die atemhemmende Wirkung ist dabei der limitierende Faktor einer tiefen Narkose. An der Kreislaufwirkung ist zudem eine negativ inotrope Wirkung am Herzen beteiligt. Als Kompensationsreaktion kann die Herzfrequenz in der Narkose ansteigen (36, 47, 134).

Die Anwendung von Barbituraten bei Jungtieren unter 8 Wochen sollte nach Meinung einiger Autoren (47, 123) mit Vorbehalt erfolgen, da sich das mikrosomale Enzymsystem der Leber erst innerhalb dieser Zeit entwickelt und daraus eine nur langsame Erholung von der Narkose resultiert.

Trim (134) empfiehlt statt dessen die Applikation eines Sedativums in Verbindung mit einer Lokalanästhesie bzw. eine dissoziative oder Inhalationsnarkose. Ähnliches gilt bei der Sectio im Hinblick auf die starke Atemdepression und die z.T. hohen Barbituratkonzentrationen im fetalen Blut.

Was die Applikationstechnik betrifft, so wird empfohlen, bei den Thiobarbituraten ein Viertel, bei den klassischen Barbituraten die Hälfte, im Sturz zu verabreichen, den Rest langsam nach einigen Sekunden, bzw. nach 1 - 2 Minuten bei den klassischen Barbituraten, unter Reflexkontrolle bis zur gewünschten Wirkung. Dauert die Narkose voraussichtlich länger, kann die Injektion über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten ausgedehnt werden (36, 117, 121).

Nach schneller intravenöser Injektion kann, insbesondere bei Verwendung von Thiobarbituraten, für die Dauer von bis zu 1 Minute ein Atemstillstand durch vorübergehende Lähmung des Atemzentrums auftreten. Eine manuelle Beatmung durch Thoraxkompression überbrückt diese Apnoe (47,129).

Für die Kurz- und Einleitungsnarkose finden heute vor allem Thiobarbiturate Anwendung. Bei intravenöser Applikation betragen die Dosierungen für Schaf und Ziege 10 - 20 mg/kg Thiopental (Pentothal<sup>R</sup>) bzw. 6 - 12 mg/kg Thiamylal (Surital<sup>R</sup>), um eine tiefe reflexlose Anästhesie zu erzeugen mit einem Toleranzstadium von durchschnittlich 10 - 15 Minuten und einer Narkosedauer von 15 - 30 Minuten.

Durch vorherige Prämedikation kann die Barbituratdosis verringert bzw. die Wirkung verlängert werden (13, 20, 36, 105, 117, 129, 134).

So wird bei der Ziege eine Kombination von 1 - 2 mg/kg Triflupromazin in Verbindung mit 18 - 20 mg/kg Thiopental i.v. angegeben (63, 89).

Eine modifizierte Applikationsform für verschiedene Thiobarbiturate wird von Ivascu et al. (65, 66) beschrieben. Die Injektion erfolgt hier intrathorakal im 10. Interkostalraum der rechten Thoraxseite, am Schnittpunkt der Waagrechten durch den Hüfthöcker. Für Methital (Thiogenal<sup>R</sup>) beträgt die Dosierung 60 bis 65 mg/kg in einer 5 - 10%-igen Lösung. Hinsichtlich Wirkungseintritt- und -dauer ist die intrathorakale Narkose der venösen Verabreichungsform vergleichbar.

Um der Gefahr einer Lungenläsion vorzubeugen, wird die vorherige Gabe eines Tranquilizers (z.B. Combelen<sup>R</sup>) in Betracht gezogen.

Die Verwendung von Pentobarbital (Narcoren<sup>R</sup>, Nembutal<sup>R</sup>) ist heute aufgrund der langen Nachschlafdauer für die Veterinäranästhesie in den Hintergrund getreten. Eine Ausnahme machen hier Schaf und Ziege, bei denen die Metabolisierung nahezu dreimal schneller abläuft als bei anderen Spezies (4, 121, 134).

Die Halbwertszeit von Nembutal<sup>R</sup> im Plasma liegt nach Santos und Bogan (109) beim Schaf bei  $67 \pm 16,0$  Minuten. Bei der Ziege stellten Boulos et al. (9) eine solche von 55 Minuten fest. Die Ausscheidung erfolgt zu 90% über die Nieren. Damit erzeugt Pentobarbital bei diesen Tierarten eine brauchbare Narkosedauer ohne übermäßig verlängerten Nachschlaf (105).

Als Dosierungen werden von den genannten Autoren für Schaf und Ziege im Mittel 20 - 30 mg/kg angegeben, allerdings mit einer enormen individuellen Schwankungsbreite von 11 - 54 mg/kg. Die dadurch erzielte Anästhesiedauer liegt bei 20 - 30 Minuten (105). Als unerwünschte Nebenwirkung wurde wie bei anderen Barbituraten, außer exzessivem Speichelfluß, häufig eine verspätete Relaxation der Masseteren beobachtet. (109, 113).

Zu beachten ist außerdem, daß handelsübliche Lösungen von Natrium-Pentobarbital häufig Propylenglykol enthalten, was bei Schaf und Ziege zu Hämolyse und Hämaturie führen kann (87, 121).

### 2.2.3. Xylazin (Rompun<sup>R</sup>)

Das Thiazinderivat Xylazin wurde erstmals von Kroneberg und Hoffmeister (77) beschrieben als Substanz mit starken analgetischen, hypnotischen und zentral muskelrelaxierenden Wirkungen.

Die analgetische Wirkung ist quantitativ mit der von Morphin und Pethidin vergleichbar, es fehlen jedoch deren Nebenwirkungen. Die ausgeprägt hypnotische Wirkung erzeugt bei allen Tierarten einen von der Dosis abhängigen Schlafzustand, der sowohl dem Verhalten als auch dem Elektroenzephalogramm nach, keine echte Narkose ist. Es fehlen Exzitationszustände. Die besonders starke muskelrelaxierende Wirkung führt zu einer allgemeinen Muskeler schlaffung, die den Zustand der Schmerzfreiheit und Sedation sinnvoll ergänzt. Dabei bestehen allerdings große tierartliche Unterschiede im Hinblick auf die Sensibilität gegenüber dem Präparat (108, 134).

So erfaßt das Wirkungsspektrum beim Wiederkäuer dosisabhängig alle drei Komponenten, während beim Pferd in erster Linie Sedation, beim Hund darüber hinaus auch Relaxation erzeugt werden (47).

Angaben über Dosierungen beim Schaf schwanken zwischen 0,1 und 0,5 mg/kg KGW, intramuskulär verabreicht (75, 120, 134, 135).

Der volle Wirkungsgrad wird nach etwa 15 - 20 Minuten erreicht, zuletzt die analgetische und relaxierende Wirkung und flacht nach 45 - 55 Minuten wieder langsam zum Wachzustand hin ab.

Nachdosierungen mit der Hälfte der Ausgangsdosis erwiesen sich als wirksam und unschädlich (125). Allgemein wird im Stadium der maximalen Wirkung außer relativ starkem Speicheln und einer leichten Hyperthermie, dosisabhängig Inkoordination bis zum völligen Verlust des Stehvermögens, Sedation und Analgesie beobachtet.

Atem- und Herzfrequenz zeigen, ebenso wie das Herzzeitvolumen, einen signifikanten Abfall. Der Blutdruck bleibt aufgrund peripherer Vasokonstriktion im physiologischen Bereich (134). Die Pansen-tätigkeit ist stark reduziert, wobei letzteres nach Seifelnasr (118) eher als Folge des sedativen Effekts als aufgrund einer lokalen parasymphaticolytischen Wirkung von Xylazin zu werten ist.

Über die alleinige Anwendung von Xylazin bei Ziegen finden sich nur wenige Literaturangaben. Empfohlen werden Dosierungen zwischen 0,01 und 0,5 mg/kg, wobei betont wird, daß hinsichtlich der Empfindlichkeit große individuelle Unterschiede bestehen (88). Neophyton (95) untersuchte die klinischen Wirkungen des Präparates, die denen beim Schaf entsprechen, an Damaskus-Ziegen und gibt als Optimaldosis bei dieser Rasse für eine Allgemeinanästhesie 0,2 mg/kg KGW an. Höhere Dosierungen brachten bereits unerwünschte Nebenwirkungen mit sich.

Gute Resultate erzielte Vlachos (135) bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg i.m. in Verbindung mit einer Lokalanästhesie.

Die Wirkung von Xylazin kann nach Zingoni et al. (145) durch eine einmalige Applikation von Toluazoline in einer Dosierung von 2 mg/kg rasch und vollständig aufgehoben werden.

#### 2.2.4. Ketaminhydrochlorid

Ketamin ist in seiner Chemie und pharmakologischen Wirkung mit Phencyclidin verwandt. Die Substanz erzeugt dosisabhängig eine sogenannte "dissoziative Anästhesie", d.h., sie unterdrückt selektiv das corticothalamische System und aktiviert gleichzeitig Zonen des limbischen Systems (46), was sich zum einen in einer Aufhebung der Schmerzempfindung und des Bewußtseins äußert, zum anderen aber in einer Erhöhung des Muskeltonus (Katalepsie), unvollständiger Suppression der Körperreflexe, fehlendem Lidschluß, Nystagmus und spontanen Gliemaßenbewegungen (47, 130).

Eine Narkose im herkömmlichen Sinn mit den Kriterien der Analgesie, Hypnose und Muskelrelaxation ist daher auch durch Steigerung der Dosierung nicht zu erzielen, lediglich eine Verlängerung des Effekts (47).

Bei Schaf und Ziege erwies sich Ketamin als zufriedenstellendes Anästhetikum für Operationen von kurzer Dauer mit schnellen Wirkungseintritt und kurzer unproblematischer Aufwachphase.

Unter Ketaminanästhesie bleiben pharyngeale und laryngeale Schutzreflexe erhalten, wodurch die Gefahr

der Aspiration von regurgitiertem Panseninhalt oder Speicheldrüsensekret herabgesetzt wird (128). Dennoch wird seine alleinige Anwendung begrenzt durch die kurze Wirkungsdauer, die unzureichende Muskelrelaxation, begleitet von einem dosisabhängigen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks infolge eines erhöhten Sympathicotonus, einer ausgeprägten Salivation und der Regurgitation von Vormageninhalt. Der Einfluß auf die Atmung kann sich in einer Frequenzsteigerung und Abflachung des Atemtyps äußern (47, 80, 99, 134). Aus den genannten Gründen wird Ketamin zweckmäßigerweise in Kombination mit relaxierenden Substanzen, insbesondere zusammen mit Xylazin, verabreicht (47).

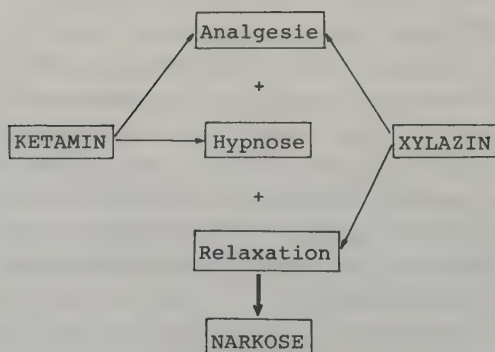


Abb. 2 : Die Wirkung von Ketamin und Xylazin auf die drei Narkosefragmente nach Hapke (46).

Die Dosierungsangaben für das Schaf liegen im Mittel bei 22 mg/kg Ketamin i.v. allein, bzw. 10 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung von 0,2 mg/kg Xylazin oder 0,55 mg/kg Acepromazin (79, 99, 128, 130). Bei gleicher Applikationsfolge geben Erhardt et al. (27) eine Dosierung von 0,5 mg/kg Xylazin i.m. und 5 - 8 mg/kg Ketamin i.v. an; zur Verlängerung werden 3 - 4 mg/kg/h Ketamin verabreicht.

Für die Ziege betragen die durchschnittlichen Angaben 11 mg/kg Ketamin und 0,22 mg/kg Xylazin. Zur Verlängerung der Narkose erwies sich die alleinige Gabe von Ketamin (6 - 9 mg/kg) gegenüber der Kombination Ketamin/Xylazin (0,05 - 0,12 mg/kg Xylazin + 2,5 bis 3,0 mg/kg Ketamin) überlegen im Hinblick auf die Dauer der Aufwachphase (73, 81, 82, 88).

Die mittlere Anästhesiedauer beträgt nach einmaliger Injektion 40 - 45 Minuten mit einer Schwankungsbreite von 20 - 90 Minuten und einer Rekonvaleszenzzeit von 90 - 140 Minuten (27, 73, 81, 99).

Ob eine zusätzliche Prämedikation mit Atropin (0,2 bis 0,4 mg/kg), wie sie von verschiedenen Autoren empfohlen wird (99, 130, 132, 133), Vorteile bringt hinsichtlich störender Nebenwirkungen wie Bradykardie, Salivation und Regurgitation, ist umstritten (27, 50).

#### 2.2.5. Neuroleptika

Sie werden in der Klinik und Praxis am häufigsten für sedative Zwecke verwendet und gehören chemisch folgenden Gruppen an (nach Hapke, 47) :

1. Phenothiazinderivate
2. Azaphenothiazinderivate
3. Thioxanthenderivate
4. Butyrophenone

Die pharmakologischen Effekte der vier verschiedenen Gruppen sind im Prinzip gleich, die Substanzen unterscheiden sich aber durch eine unterschiedliche Potenz hinsichtlich ihrer Wirkung. Lediglich die Butyrophenone haben ein etwas abweichendes Wirkungsspektrum.

Die Wirkung kann als sedativ-hypnogen beschrieben werden und führt zur Herabsetzung der Spontanmotorik, in höheren Dosierungen auch zur Katalepsie mit Störungen der Feinmotorik. Weiter kommt es zu einer Verminderung des Antriebs und zu einer Einschränkung von Angst- und Abwehrreaktionen. Die Effekte beruhen auf einer zentralen Dämpfung ganz bestimmter Neuronsysteme, insbesondere im Hypothalamus, unter Abschirmung der Formatio reticularis gegen sensorische Afferenzen und Hemmung der diffus projizierenden thalamocorticalen Bahnen durch kompetitive Blockade der Rezeptoren für Dopamin, Noradrenalin und Serotonin (45, 47).

Das vegetative Nervensystems wird durch Neuroleptika stark beeinflußt. Über eine Hemmung der  $\alpha$ -adrenergen Effekte von Noradrenalin und Adrenalin kommt es zur peripheren Vasodilatation und zusätzlich durch zentrale Sympathicolyse zu einer anhaltenden Blutdrucksenkung. Hinzu kommt noch eine Verminderung der Herzkontraktionskraft (46, 47).

Bei Schaf und Ziege finden in der Hauptsache Phenothiazinderivate Anwendung, zur Sedation oder Prämedikation, in Dosierungen von 0,02 - 1 mg/kg Acepromazin i.m. (88), bzw. 0,05 mg/kg i.v. (134), 1 - 2 mg/kg Chlorpromazin i.m. oder 0,5 - 1 mg/kg Propionylpromazin i.m. (20, 80).

Als Dosierung für Droperidol beim Schaf werden 0,19 bis 0,3 mg/kg i.m. angegeben (90).

#### 2.2.6. Neuroleptanalgesie

Über die Neuroleptanalgesie, d.h., die Kombination eines Neuroleptikums mit einem stark wirkenden Analgetikum, finden sich hinsichtlich der Anwendung beim Wiederkäuer, nur wenige Literaturangaben.

Allgemein wird nach der Applikation von Opiaten beim Wiederkäuer und Schwein von einer starken zentralnervösen Erregung berichtet (20, 140), so daß die nach Hapke (47) ebenfalls vorhandene analgetische Wirkung bei diesen Tierarten nicht ausgenutzt werden kann. Besonders das sympathische Nervensystem wird aktiviert. Weiter kommt es zu klonischen Krämpfen der motorischen Muskulatur. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um

Exzitationen entsprechend dem zweiten Narkosestadium, da diese durch Steigerung der Dosis verschwinden müßten (47).

Davon abweichend ergaben Untersuchungen von Yelnosky und Field (143), die die Kombination Fentanylcitrat/Droperidol in einer Dosierung von 0,04 mg/kg Fentanyl und 2 mg/kg Droperidol beim Schaf verabreichten, einen überwiegend sedativen Effekt für etwa 1 Stunde.

Die Kombination von Etorphine in einer Dosierung von 0,07 mg/kg zusammen mit Triflupromazin (1,98 mg/kg), intramuskulär verabreicht, erbrachte nach Thurmon et al. (131) eine zufriedenstellende Immobilisation und Analgesie.

Es handelt sich bei Etorphine (M-99) um ein Oripavin-Derivat, dessen analgetische Wirkung 6 - 10 mal höher liegt als die von Morphin.

Als weitere Wirkungen sind zu nennen Katalepsie, Tachykardie, Anstieg des Blutdrucks, Dämpfung des Atemzentrums und Hypothermie (25, 136).

Die Kombination mit einem Neuroleptikum verstärkt seine Wirkung und führt überdies zu einer guten Muskelrelaxation. Die Wirkung setzt durchschnittlich 3 Minuten nach intramuskulärer Injektion ein und dauert 60 - 120 (Ø 87) Minuten.

Die Wirkung von Etorphine läßt sich durch die Applikation eines der üblichen Morphinantagonisten oder durch Diprenorphine (Revivon<sup>R</sup>) in einer Dosierung von 0,14 mg/kg i.v. aufheben (131).

Versuche mit Immobilon<sup>R</sup> (enthält 2,45 mg Etorphine-Hydrochlorid und 10 mg Acepromazin-Maleat pro ml) am Schaf hinsichtlich der Wirkung auf die Pansenmotorik zeigten, daß die Wirkung von Etorphine, auf die Dosis bezogen, etwa 300 mal stärker ist als die von Atropin. Die Injektion von 0,05 - 0,1 ml des Präparates führte zum sofortigen Stillstand der Pansenmotorik und zur Erschlaffung der Oesophagusmuskulatur (2, 10).

#### 2.2.7. Weitere Narkosemethoden beim kleinen Wiederkäuer

Watermann (137) erzielte mit dem Steroid CT 1341 (Saffan<sup>R</sup>, Glaxo) gute Ergebnisse beim Schaf. Es handelt sich hierbei um eine Mischung zweier Pregnandion-Derivate, nämlich Alphaxolon (9 mg/ml) und Alphadolon-Acetat (3 mg/ml) in salinischer Lösung mit 20% Cremophor EL. Das Präparat wurde als Einleitungsanästhetikum in einer Dosierung von 3,0 mg/kg, bzw. auch als Dauertropfinfusion (0,234 mg/kg/min), eingesetzt. Der Hauptvorteil lag in der kurzen Aufwachphase. Atem- und Kreislaufparameter waren unter der Narkose, mit Ausnahme eines ausgeprägten, vorübergehenden Blutdruckabfalls im Anschluß an die Injektion, verglichen mit Barbituratnarkosen, nur wenig beeinträchtigt.

Sernyl ist ein weiteres Phencyclidin-Derivat, dessen Wirkungen auf das Zentralnervensystem je nach Tierart und Dosierung in Stimulation oder Depression bestehen. Die genauen Angriffspunkte im ZNS sind nicht bekannt, das periphere Nervensystem wird durch Sernyl nicht beeinflusst. Es besitzt keine antiadrenerge, ganglienblockierende, anticholinerge oder antihistamine Wirkungen, wie z.B. die Neuroleptika (31).

Je nach Dosierung reicht das Wirkungsspektrum von Sedierung über einen kataleptischen Zustand bis zum Übergang in ein operationstüchtiges Toleranzstadium (68). Experimentelle Untersuchungen an Schaf und Ziege im Hinblick auf die Immobilisation von Wildwiederkäuern in einer mittleren Dosierung von 1 mg/kg Sernyl in Verbindung mit 0,02 ml/kg Combelen, intramuskulär verabreicht, zeigten eine geringe Beeinflussung kardiovaskulärer und respiratorischer Funktionen. Frequenzänderungen waren dosisabhängig und ließen eine bestimmte Tendenz nicht erkennen. Die Pansenmotorik war stets beeinträchtigt. Die Untersuchungen zeigten, daß auch grobe Überdosierungen gut vertragen werden. Die Wirkung setzte nach  $\varnothing$  7 - 10 Minuten ein und dauerte 1 - 2 Stunden (68).

Ähnliche Ergebnisse bringen Versuche an Ziegen (142) in Dosierungen von 0,5 - 16 mg/kg i.m., wobei bei allen Dosisstufen eine analgetische Wirkung eintrat. Laryngeale und pharyngeale Reflexe blieben erhalten. Bei Prämedikation mit Sernyl konnte die Dosierung der folgenden Barbituratnarkose merklich gesenkt werden.

Cl-744 (18) besteht aus den Wirkungskomponenten Tiletamin HCl, das wirkungsmäßig mit Ketamin HCl vergleichbar ist, und Zolazepan, einem Tranquillizer. Die Verbindung beider Substanzen führt zu einer Wirkungspotenzierung von Tiletamin hinsichtlich seiner anästhetischen Komponente, zu einer ausgeprägten Muskelrelaxation und ruhiger Aufwachphase.

Mit einer durchschnittlichen Dosierung von 11,9 mg/kg wurde beim Schaf eine chirurgische Toleranz von 2 1/2 Stunden erreicht. Die Wirkung trat 15 - 30 Sekunden p.i. ein und erreichte innerhalb von 0,5 bis 4,8 Minuten ihren vollen Wirkungsgrad. Die Dauer bis zur vollständigen Rekonvaleszenz betrug 5,6 Stunden.

Detomidin HCl, ebenfalls ein Phencyclidin-Derivat, führt beim Schaf in einer Dosierung von 120 µg/kg i.v. zu einer Muskelrelaxation und Sedation, besitzt aber keine analgetische Wirkung.

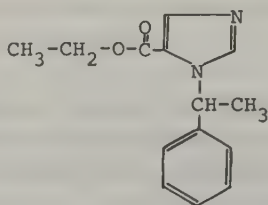
Nebenwirkungen sind, mit Ausnahme eines Abfalls der Herzfrequenz, nur in geringem Maß vorhanden (3).

## 2.2.8. Etomidat (R 16659, R 16660)

### Chemische und physikalische Eigenschaften

Etomidat ist ein barbitursäurefreies Ultrakurzhypnotikum, bei dem die Methylgruppe am C<sub>1</sub>-Atom des Metomidats (R 7315, Hypnodil<sup>R</sup>) durch eine Äthylgruppe ersetzt wurde.

Mit einem Molekulargewicht von 244, 28 (Summenformel C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) liegt es in zwei optischen Isomeren vor, von denen lediglich das rechtsdrehende pharmakologisch wirksam ist.



R- (+)-Base

Strukturformel von Etomidat 1-Äthyl-( $\alpha$ -methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat

Als weiß-gelbliches kristallines Pulver, dessen Schmelzpunkt bei 65 - 70 °C liegt, ist Etomidat nicht in Wasser, dagegen aber gut in organischen und anorganischen Säuren (pH < 3), in Alkohol und Chloroform löslich (70).

Etomidat steht in 2 Formulierungen zur Verfügung: als Etomidat-Base (R 16659) in einer Lösung zu 2 mg/ml (Hypnomidate<sup>R</sup>) und Etomidat-HCl (R 16660) als Konzentrat (mit 125 mg/ml), das sich noch in der klinischen Prüfung befindet.

## Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung

Nach intravenöser Injektion erfolgt ein steiler Abfall der Plasmakonzentration und eine rasche Verteilung in die meisten Organe und Gewebe. Die höchsten Gewebespiegel finden sich, mit Ausnahme der Leber, in Gehirn und Nieren. Im Fettgewebe erreicht die Konzentration ca. 15 - 30 Minuten p.i. ihr Maximum. Die Elimination findet überwiegend in der Leber statt, und zwar wird Etomidat durch Hydrolyse der Estergruppen zu R-(+)-1-( $\alpha$ -methyl-benzyl)-5-imidazolsäure abgebaut. Daneben kommt es in geringem Ausmaß durch oxidative N-Dealkylierung zur Bildung von Mandel- und Benzoessäure. Alle entstehenden Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv.

Als biologische Halbwertszeit beim Menschen werden von Schüttler (115) 70 Minuten angegeben.

Über 75% der intravenösen Dosis, 50% davon bereits nach 4 Stunden, werden über die Nieren ausgeschieden, etwa 13% über die Faeces. 2% der Ausgangssubstanz werden nicht verstoffwechselt (35, 51, 53, 54).

Nach Ghonheim (38) erscheint die Hydrolyse von Etomidat im Plasma sowohl beim Menschen als auch beim Hund unwahrscheinlich.

## Wirkungsmechanismus

Versuche an Ratten (53,54) zeigten, daß die Wirkung durch Etomidat selbst und nicht durch einen Metaboliten hervorgerufen wird, und daß nur das rechtsdrehende Isomer einen hypnotischen Effekt besitzt,

was auf das Vorhandensein eines stereospezifischen Rezeptors im Gehirn hinweist.

Das Fehlen einer analgetischen Wirkung läßt vermuten, daß Etomidat keine Hemmung der afferenten Thalamusbahnen (verantwortlich für die Leitung von Schmerzreizen) hervorruft. Weiter scheint aufgrund der kardiovaskulären und respiratorischen Stabilität unter Etomidat keine Beeinflussung des Hirnstammes aufzutreten (138).

Kugler et al. (78) postulieren eine überwiegende Hemmung des Neocortex in Verbindung mit einem enthemmend aktivierenden oder direkt aktivierenden Einfluß auf die meso-diencephalen Strukturen. Sie erklären die mitunter auftretenden Myoklonien durch enthemmende Hirnstammaktivitäten.

Baiker-Heberlein et al. (5) und Schomburg und Baiker-Heberlein (112) gehen davon aus, daß eine wesentliche Komponente der zentralnervösen Wirkung von Etomidat in einer hemmenden Wirkung auf die *Formatio reticularis* besteht, was in gleicher Weise sowohl die motorisch fördernden als auch die hemmenden Strukturen zu erfassen scheint. Auf spinaler Ebene dagegen ist die Wirkung eher als fördernd oder enthemmend, im Sinn einer Steigerung monosynaptischer Reflexe, zu beurteilen, wodurch die unter Etomidat auftretenden Myoklonien ebenfalls zu erklären wären.

Evans und Hill (29) sowie Hill und Taberner (56) schließlich konnten nachweisen, daß der Effekt von Etomidat  $\alpha$ -Aminobuttersäure-mimetischen Ursprungs ist. Die Wirksamkeit von Etomidat entspricht etwa der

halben GABA-Aktivität, Wirkungseintritt- und dauer sind, verglichen mit GABA, verlängert. Dabei dürfte der hypnotische Effekt des Pharmakons weder als Folge einer endogenen Freisetzung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure oder eines anderen Transmitters, noch als Beeinflussung des Gewebestoffwechsels, sondern als direkt depolarisierender Einfluß am Neuron anzusehen sein.

#### Wirkung auf das vegetative Nervensystem

Im Tierexperiment konnte bei unterschiedlichen Dosierungen sowohl eine Dämpfung der Sympathikusaktivität als auch des Vaguszentrums nachgewiesen werden. Eine Abschwächung der Phrenicusaktivität erfolgte erst bei hohen Dosierungen. Der Barorezeptorenreflex wurde nicht beeinflusst (61, 103).

#### Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen

Eingehende Untersuchungen sowohl im Tierexperiment (26, 28, 48, 49, 61) als auch beim Menschen (22, 23, 39, 40, 41, 51, 60, 74, 107, 144) ergaben, daß Etomidat, verglichen mit anderen i.v.-Kurzanästhetika wie Thiopental, Althesin, Methohexital und Propomid, nur unwesentliche Veränderungen der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktionen zur Folge hat.

Allgemein wird von einer leichten Herzfrequenzsteigerung unmittelbar nach der Injektion berichtet, die bei gleichbleibendem bzw. leicht schwankendem Schlagvolumen zu einer Herzzeitvolumenerhöhung und durch Abfall des peripheren Widerstandes zu einem minimalen Absinken des arteriellen Mitteldruckes führen kann. Veränderungen der Druckverhältnisse in der A. pulmonalis und im linken Ventrikel traten ebenfalls nur in geringem Ausmaß auf (141).

Der beobachtete Anstieg der Coronardurchblutung beim Menschen (74) ist Folge einer spezifischen, schwach coronardilatierenden Wirkung von Etomidat und nicht durch einen  $O_2$ -Mehrbedarf des Myokards bedingt.

Vergleichsuntersuchungen (7, 22, 33, 94) mit Barbituraten und anderen Kurzanästhetika gleicher Wirkungsstärke heben unter anderem die geringen Auswirkungen auf die Atemfunktion durch Etomidat hervor. So waren die Einflüsse auf die Atemfrequenz und Blutgasparameter minimal und blieben statistisch gesehen unter dem 5%-Niveau.

Lediglich in wenigen Fällen wird von Hyperventilation, Husten oder Atemdepressionen berichtet, die bei Prämedikation von Morphinderivaten verstärkt auftreten und durch deren zentral depressive Wirkung zu erklären sind (5, 35, 144).

Die relativ geringen Veränderungen der Kreislauf- und Atemparameter unter Etomidat lassen es, z.B. in Kombination mit Fentanyl, zur Einleitung einer NLA, auch bei myokardial vorgeschädigten Patienten geeignet erscheinen (41).

Die Kombination Fentanyl/Etomidat wird auch beim Hund (26) zur Kurz- und Einleitungsnarkose eingesetzt und zeigt sich vor allem aus klinischer Sicht anderen Narkosemethoden überlegen.

Atem- und Kreislaufparameter erreichen nach anfänglicher Tendenz zur Depression gegen Ende der Narkose nahezu wieder ihr Ausgangsniveau.

Zusammen mit dem Neuroleptikum Azaperon bewährte sich Etomidat auch beim Schwein, das verglichen mit anderen Spezies ungünstige Herz-Kreislaufverhältnisse aufweist.

Kreislauf-, Atem- und Blutparameter unterliegen nach einmaliger Injektion von Azaperon-Atropin-Etomidat nur geringfügigen Veränderungen (28, 49).

#### Beeinflussung sonstiger Funktionen unter Etomidat

Am Auge sinkt der intraokuläre Druck innerhalb von 30 Sekunden p.i. um bis zu 50%. Da dies nicht in Zusammenhang mit Veränderungen des Blutdrucks zu stehen scheint, wird die Erscheinung einem primären Effekt von Etomidat zugeschrieben. Der schnelle Wirkungseintritt schließt eine Beeinflussung Kammerwasser produzierender Enzyme aus, so daß die Vermutung nahe liegt, daß der Druckabfall durch eine Erleichterung des Kammerwasserabflusses zustande kommt (30, 101).

Im Tierexperiment drosselt Etomidat die Nierendurch-

blutung (um 6%), wodurch der Anteil am Herzzeitvolumen geringgradig sinkt, was aber funktionell als bedeutungslos gewertet wird (127).

Eine Gegenüberstellung von Verlaufsbestimmungen der Plasma-Histaminspiegel nach Injektion verschiedener Einleitungsanästhetika (Thiopental, Methohexital, Propanidid und CT 1341) lassen nur nach Etomidat einen Histamin-liberierenden Effekt vermissen. Schwere anaphylaktoide Komplikationen sind daher durch Etomidat nicht zu erwarten, können allerdings bei wiederholter Anwendung und unter bestimmten Voraussetzungen nicht ganz ausgeschlossen werden (21, 60).

Etomidat hat sich darüberhinaus im Tierexperiment als wirksames Antikonvulsivum bei verschiedenen Krampfmolellen erwiesen, so daß ein breites antiepileptisches Spektrum zu erwarten ist. Eine bisher ungeklärte Tatsache ist die den hypnotischen Effekt überdauernde antikonvulsive Wirkung. Ebenso bleibt offen, ob Etomidat selbst oder ein Metabolit für die antikonvulsiven Eigenschaften verantwortlich ist (138).

#### Toxizität und Nebenwirkungen

Der Sicherheitsindex ( $LD_{50}/ED_{50}$ ) für Etomidat ist groß und liegt für die niedrigste  $ED_{50}$  zwischen 15,9 für Hunde und 50,0 für Meerschweinchen (71), wobei das Ausmaß toxischer Wirkungen auch von der Injektionsgeschwindigkeit abhängt.

Die Sicherheitsbreite ist damit im Vergleich zu Methohexital und Propanidid 3 mal und verglichen mit Thiopental 9 mal größer (141).

Als LD<sub>50</sub> werden für Mäuse 29,5 mg/kg, für Ratten in Abhängigkeit vom Körpergewicht 18,5 - 28,3 mg/kg, für Meerschweinchen 7 mg/kg, für Kaninchen 11,9 mg/kg und für Hunde 7,6 mg/kg angegeben (71).

Auch bei wiederholter Anwendung konnten weder teratogene Wirkungen noch Anzeichen einer Kumulation oder Toleranzerscheinungen festgestellt werden (71).

Bei intraarterieller Injektion am Kaninchenohr konnte die gute Gefäßverträglichkeit von Etomidat im Gegensatz zu Propanidid herausgestellt werden (146).

Myoklonien mit und ohne erhöhtem Muskeltonus treten in unterschiedlicher Stärke in hoher Frequenz auf (bis 80 - 90 %) und werden z.T. als Hyperaktivität subcorticaler Zentren gewertet. Die Erscheinung ist durch Variieren der Injektionsgeschwindigkeit nicht zu beeinflussen, kann jedoch durch Prämedikation mit Diazepam oder besser Pethidin eingedämmt werden (30, 35, 39, 60, 107).

Von Schmerzhaftigkeit bei der Injektion in kleinere Venen wird in zahlreichen untersuchten Fällen beim Menschen berichtet (30, 35, 39, 60, 107, 144).

Der Effekt konnte durch die Verwendung organischer Lösungsmittel (Polyäthylenglykol, Propylenglykol) oder Natriumbikarbonatlösung (zur Steigerung des pH)

statt Wasser, schnelle Injektion und Prämedikation mit Diazepam, Pethidin oder Fentanyl gemindert werden.

Schmerzreaktionen während der Injektion oder Gefäßschäden in Form später auftretender Phlebitiden konnten dagegen bei der Anwendung von Etomidat am Schwein (28, 49) nicht festgestellt werden.

#### Dosierung und Anwendungsgebiete

Etomidat erwies sich im Tierversuch bei allen bisher untersuchten Spezies als potentes Hypnotikum. Die Dosierungen liegen bei intravenöser Applikation für Mäuse bei 1 - 11 mg/kg (71), für Ratten bei 1 bis 9 mg/kg (bzw. 12 mg/kg bei i.p. und 15 mg/kg bei i.m. Verabreichung) (53, 54, 111), für Kaninchen und Hunde bei 0,3 - 2,5 mg/kg (67, 71, 141) und schließlich für Katzen bei 0,15 - 4,0 mg/kg (5, 103, 112).

Die Wirkung setzt sofort bzw. innerhalb einer Minute p.i. ein. Die Wirkungsdauer erwies sich bei allen Spezies als dosisabhängig. Mit den oben angegebenen Dosierungen werden Hypnosezeiten von 2 - 20 Minuten erzielt. Die Aufwachphase ist kurz und beträgt bei einer Anästhesiedauer von 5 Minuten zwischen 3 Minuten für das Kaninchen und 15 - 20 Minuten für die Ratte (71).

Beim Menschen liegt die mittlere Initialdosis bei 0,3 mg/kg (0,1 - 0,4 mg/kg) i.v., wobei sich auch hier die Wirkungsdauer dosisabhängig verhält.

Mit den angegebenen Dosierungen wird eine Anästhesiezeit von 4 - 10 Minuten erreicht (22, 23, 24, 30, 33, 35, 39, 74).

Anwendung findet Etomidat in der Hauptsache in Kombination mit Morphinderivaten zur Kurz- und Einleitungsnarkose, wodurch seine fehlende analgetische und relaxierende Wirkung ausgeglichen werden kann.

Beim Menschen wird Etomidat in einer Dosierung von 0,3 mg/kg zusammen mit Fentanyl (0,1 mg) oder nach Prämedikation mit Atropin (0,5 mg) und Diazepam (10 mg) bzw. Pethidin (50 - 100 mg) verabreicht (35, 39, 41, 51, 60).

Bei Maus (48) und Ratte (111) werden 15 mg/kg Etomidat in Verbindung mit 0,003 mg/kg Carfentanyl i.m. angegeben, beim Meerschweinchen (96, 100) 20 mg/kg Etomidat und 0,004 mg/kg Carfentanyl i.m.

Beim Hund werden 1,0 mg/kg Etomidat in Kombination mit 0,005 mg/kg Fentanyl i.v. (26) oder 0,00025 mg/kg Carfentanyl i.v. nach Sedierung mit 0,312 mg/kg Droperidol i.m. empfohlen (44).

Beim Schwein wird Etomidat nach Prämedikation mit Azaperon zur Kurz- und Langzeitanästhesie eingesetzt (28, 49). Die Initialdosis für Azaperon beträgt für Läufer Schweine 2,0 mg/kg, für erwachsene Tiere 0,5 mg/kg i.m., jeweils unter Zusatz von 0,02 mg/kg Atropinsulfat.

Die Initialdosis für Etomidat liegt für Läufer-  
schweine bei 1,2 mg/kg i.v. bzw. 16,5 mg/kg i.p.  
und für erwachsene Schweine bei 0,5 - 0,8 mg/kg i.v.

#### Etomidat-Infusionsanästhesie

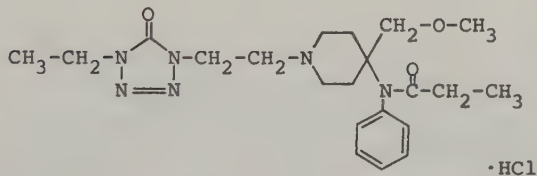
Hoffmann und Schockenhoff (57, 59) beschreiben die Etomidat-Infusionsanästhesie (125 mg Etomidat auf 250 ml physiologische Kochsalzlösung) nach Einleitung mit Fentanyl-Hypnomidate<sup>R</sup>. Die Narkose wird unterhalten durch Etomidat-Dauertropfinfusion und fraktionierte Gaben von Fentanyl unter kontrollierter Beatmung mit N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (2:1) in Pancuronium-Relaxation. Auch hier zeigen Kreislauf- und Blutgasparameter konstante Werte ohne signifikante Änderungen. Dabei beträgt die Dosis, nach anfänglicher 10-minütiger Schnellinfusion von 1,5 - 2,0 mg/min, etwa 0,1 bis 0,25 mg/min.

Bei der Langzeitsedierung werden in konzentrierter Form (125 mg Etomidat auf 50 ml phys. NaCl-Lösung), nach Bolusinjektion von Hypnomidate<sup>R</sup>, über 15 Minuten 4 mg/kg/h und als Erhaltungsdosis 0,6 - 0,8 mg/kg/h Etomidat verabreicht (58).

## 2.2.9. Alfentanil (R 39209)

### Chemische und physikalische Eigenschaften

Alfentanil ( $C_{21}H_{32}N_6O_3$ ) ist ein potentes, aber extrem kurzwirkendes Fentanyl-Derivat mit der chemischen Bezeichnung N-{1-[2-(4-äthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)äthyl]-4-(methoxy-methyl)-4-piperidiny]-N-phenylpropanamid monohydrochlorid.



### Strukturformel von Alfentanilhydrochlorid

Das Molekulargewicht liegt bei 452,98, der pH bei 4,3 - 6,0. Das nahezu weiße Pulver hat einen Schmelzpunkt von 135 -140 °C und ist in Methanol und Chloroform sehr gut, in Wasser, Äthanol sowie 2-Propanol gut löslich (69).

Wirkungsstärke, Wirkungseintritt- und dauer

Mit einer  $ED_{50}$  von 0,044 mg/kg KGW bei der Ratte ist die analgetische Potenz von Alfentanil 140 mal stärker als die von Pethidin, 72 mal stärker als die des Morphins und um den Faktor 3 - 4 niedriger als die von Fentanyl (15, 16, 84, 85, 97, 122, 124).

Verglichen mit Fentanyl zeigt Alfentanil einen schnelleren Wirkungseintritt (3 mal so schnell), eine kürzere Wirkungsdauer (1/3 der von Fentanyl) und ein schnelleres Erreichen des Wirkungshöhepunktes (1 bis 2 Minuten p.i.) (14, 15, 83, 97).

In Kombination mit anderen Pharmaka wie Droperidol, Etomidat,  $N_2O$  u.a. kommt es zu einer Potenzierung der Wirkung (14, 15, 52), auch im Hinblick auf die Stärke der Atemdepression und die Dauer der Aufwachphase.

Einen Sonderfall nimmt dabei nach de Castro (15) die Kombination Etomidat, Succinylcholin und Alfentanil ein, insofern als die zuerst genannten Substanzen durch dieselben Enzyme inaktiviert werden und Etomidat außerdem die mikrosomalen Leberenzyme beeinflusst, die für den Abbau von Alfentanil verantwortlich sind. In der Kombination werden deshalb die hypnotischen, analgetischen und muskelrelaxierenden Wirkungen der Einzelsubstanzen übermäßig verstärkt und verlängert.

#### Pharmakokinetik

Untersuchungen bezüglich des pharmakokinetischen Ver-

haltens von Alfentanil zeigten, daß die Plasmakonzentration der biexponentiellen Funktion eines offenen Zwei-Kompartimenten-Modells folgt. Nach einer Bolusinjektion sinkt dabei die Plasmakonzentration initial schnell ab mit einer Halbwertszeit von 1,7 (91) bzw. 4 Minuten (116). Daran schließt sich ein langsamerer Abfall mit einer Eliminations-Halbwertszeit von 70 (116) bzw. 83 Minuten (55) an.

Im Gegensatz zu anderen Morphinen weist Alfentanil ein verhältnismäßig geringes Gesamtverteilungsvolumen auf, was zum einen durch die geringe Lipophilie des Moleküls, zum anderen durch die hohe Plasmaeiweißbindung von ca. 92% zu erklären ist (55, 116).

Sowohl der Transfer in das periphere als auch die Rückverteilung in das zentrale Kompartiment laufen relativ rasch ab, so daß bereits nach 50 Minuten ca. 50% und nach 4 Stunden ca. 90% der injizierten Dosis eliminiert sind.

Die renale Exkretion von unverändertem Alfentanil ist mit 0,4% der Gesamtdosis äußerst gering, so daß für die totale Plasmaclearance von 340 ml/min beim Menschen in erster Linie die hepatische Elimination verantwortlich zu machen ist (116). Meuldermans (91) vermutet darüberhinaus eine extrahepatische Metabolisierung.

Der Abbau vollzieht sich rasch unter Entstehung einer Vielzahl von pharmakologisch inaktiven Metaboliten, die in der Hauptsache (73 - 77%) über die Nieren ausgeschieden werden (91).

## Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen

Sowohl im Tierexperiment (6, 11, 16, 119) als auch beim Menschen (14, 15, 76, 84, 85, 116) zeigten sich unter Alfentanil ähnliche Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System wie nach Applikation von Fentanyl, wie Abfall der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldrucks im Anschluß an die Injektion, was zum einen durch eine periphere Vasodilatation, zum anderen durch eine Verminderung des Herzzeitvolumens zu erklären ist. Dabei wird die Vasodilatation zumindest teilweise auf eine Hemmung der sympathischen Aktivität zurückgeführt. Eine Beeinträchtigung der Myokardkontraktilität dürfte für die hypotensiven Effekte nach Kramer et al. (76) beim Menschen nicht in Betracht kommen. Nach de Castro et al. (16) verursacht eine Dosis von 0,16 mg/kg KGW beim Hund keine Beeinträchtigung der kardiovaskulären Parameter, sondern bewirkt im Gegenteil eine Erhöhung des venösen Rückflusses und der myokardialen Kontraktionskraft. Negativ inotrope Wirkungen wurden erst nach massiven Dosen von 5 mg/kg i.v. beobachtet.

Kramer et al. (76) berichten von einem deutlichen Anstieg von wedge pressure, mittlerem Pulmonalarterien- und Lungenstrombahnwiderstand nach der Injektion von Alfentanil. Als Ursache für diesen Druckanstieg im kleinen Kreislauf wird die durch Alfentanil bedingte 1 - 3-minütige Apnoe verantwortlich gemacht, die über eine Azidose unter anderem zu einer Vasokonstriktion führt.

Kramer notiert einen Abfall des arteriellen  $O_2$ -Partialdruckes um bis zu 34% und eine Zunahme der arteriellen Kohlensäurespannung um bis zu 24%.

Damit gleichen die atemdepressiven Effekte unter Alfentanil denen des Fentanyls, nur setzen sie früher ein (etwa 1 - 2 Minuten vor dem Fentanyleffekt) und sind von kürzerer Dauer (weniger als  $1/2$  mal so lang).

Ähnliche Ergebnisse finden sich in einer Vergleichsstudie von Alfentanil und Fentanyl beim Kaninchen (11), wonach bis 5 Minuten p.i. signifikante Änderungen des pH und  $pCO_2$  auftraten, die nach 10 Minuten auf die Kontrollwerte zurückgekehrt waren, aber erst nach 20 Minuten bei entsprechender Dosis Fentanyl.

#### Wirkung auf das neurovegetative System

Alfentanil bewirkt wie alle Morphinderivate eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems. Im Vergleich zu Fentanyl dominiert unter Alfentanil eher die Stimulation des sympathischen Nervensystems als die des vagalen Systems (15). So treten bei sehr niedrigen Dosen bzw. unzureichender Analgesie häufig Störungen wie Vorhof- und Kammerextrasystolen, Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder des  $pO_2$  und  $pCO_2$  auf.

Untersuchungen am Hund (16) ergaben dosisabhängig eine wechselnde Beeinflussung von Sympathikus und Parasympathikus unter Alfentanil.

So führt die Gabe niedriger Dosen (0,005 - 0,04 mg/kg) zunächst zu einem Überwiegen des Vagotonus. Daran schließt sich eine Phase des neurovegetativen Gleichgewichts an (bei Dosierungen von 0,04 - 1,25 mg/kg). Bei weiter steigenden Dosen (1,25 - 5,0 mg/kg) stellt sich eine Hyperaktivität des Sympathikus ein, die bei sehr massiven Dosen (5 - 10 mg/kg) in ein Stadium des völligen vegetativen Ungleichgewichts überleitet. Die Stimulation des Sympathikus ist indirekter Art und erfolgt durch Freisetzung von Katecholaminen.

Weiter konnte im Apomorphin-Antagonisierungstest beim Hund ein antiemetischer Effekt durch Alfentanil nachgewiesen werden (97), in Dosierungen, die etwa der halben  $ED_{50}$  bei dieser Tierart entsprechen.

#### Auswirkungen auf das Elektroencephalogramm

Im EEG finden sich wie bei anderen Opiaten, beginnend in subcorticalen Zentren, Wellen mit vergrößerter Amplitude und verminderter Frequenz unter gleichzeitigem Verlust des Stellreflexes - ein Zustand, der nach Wauquier (139) als narkotisch-hypnotisches Stadium bezeichnet werden kann und dessen Dauer dosisabhängig ist.

## Toxizität und Nebenwirkungen

Der Sicherheitsindex von intravenös appliziertem Alfentanil beträgt bei Ratten 1137 ( $LD_{50}$  50 mg/kg /  $ED_{50}$  0,044 mg/kg).

Die Mortalität wird durch die Injektionsgeschwindigkeit nicht signifikant beeinflusst, wobei aber die  $LD_{50}$  einer 6-stündigen Dauerinfusion mehr als 8 mal so groß ist als die  $LD_{50}$  einer Bolusinjektion. Als Todesursache wird in allen Fällen eine respiratorische Insuffizienz angegeben.

Die akute intravenöse Toxizität bzw.  $LD_{50}$  liegt für Mäuse bei 73 mg/kg, für Meerschweinchen bei 82 mg/kg und für Hunde bei 88 mg/kg, wobei hier geringgradige geschlechtsspezifische Unterschiede in bezug auf die Sensibilität zu verzeichnen sind (97, 114).

Bei 1-monatiger täglicher Anwendung von Alfentanil im Tierversuch konnten keine pathologischen Veränderungen, die direkt auf toxische Effekte des Pharmakons zurückzuführen sind, festgestellt werden.

Untersuchungen an Ratten ergaben weder eine Beeinträchtigung der Fertilität noch teratogene Wirkungen. Lediglich postnatal zeigte sich beim Kaninchen eine kürzere Lebenserwartung des Neugeborenen bei Exposition der Mutter unter Alfentanil (114).

Die intraarterielle Injektion von 0,15 mg/kg Alfentanil in die A.femoralis beim Kaninchen hatte keine gewebsschädigende Wirkung zur Folge.

Bei der intravenösen Injektion derselben Dosis beim Hund konnte kein Anstieg der Plasmahistaminspiegel

festgestellt werden (72, 114).

In vitro Versuche erbrachten auch bei hohen Konzentrationen von Alfentanil keine Hämolyse oder Plasmapräzipitation (114).

Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen steht wie bei anderen potenten Opiaten das häufige Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz (116).

Hinzu kommt in der Mehrzahl der Fälle eine Thoraxrigidität, die sich jedoch durch vorherige Gabe eines Muskelrelaxans (z.B. Pancuronium oder Succinylcholin), langsame Injektion sowie Prämedikation mit Benzodiazepinen unter die 10%-Grenze senken läßt (122).

Schüttler et al. (116) halten ein respiratorisches Reboundphänomen, wie dies nach der Applikation von Fentanyl und anderen Morphinen auftritt, bei Alfentanil aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit und dem Fehlen eines sekundären Plasmaspiegelwiederanstiegs für unwahrscheinlich.

#### Antagonisierbarkeit

Alle Wirkungen von Alfentanil lassen sich schnell durch spezifische Morphinantagonisten wie Nalorphine, Levallorphan oder Naloxon aufheben.

Dabei beträgt die intravenös oder intramuskulär zu verabreichende Dosierung im Fall des Naloxons etwa 1/20 - 1/10 der applizierten Alfentanildosis (14, 98). In kleinen fraktionierten Mengen gegeben, besteht die Möglichkeit, die Analgesie bei normaler Atmung in der postoperativen Phase aufrechtzuerhalten (14, 15, 98).

## Dosierung und Anwendung

Klinisch gesehen ergeben sich aufgrund der kurzen Wirkungsdauer besondere Vorteile in der frühen post-narkotischen Phase sowie für kurze operative, einschließlich ambulante Eingriffe.

Für längerdauernde Interventionen erscheint nach Schüttler et al. (116) die Entwicklung eines Infusionsmodells sinnvoll.

De Castro (14, 15) sowie van Leeuwen und Deen (84) geben beim Menschen als Dosierung 30 - 50 µg/kg an, unter Zusatz von Succinylcholin, was zu einer tiefen Analgesie von 5 - 10 Minuten Dauer führt. Wird eine längere Wirkungsdauer angestrebt, so kann die Initialdosis auf 10 mg/kg bzw. 140 µg/kg erhöht werden. Gegebenenfalls wird mit 5 - 10 mg Alfentanil nachdosiert. Bei Interventionen von mehr als 30 Minuten Dauer sieht deCastro keinen Vorteil gegenüber Fentanyl und Sufentanil.

In hohen Dosierungen (>120 µg/kg) induziert Alfentanil Schlaf und kann als Einleitungsanästhetikum auch bei Risikopatienten verwendet werden (69).

Als Kombination zur Einleitung werden beim Menschen 10 - 50 µg/kg Alfentanil in Verbindung mit 0,3 mg/kg Etomidat (84, 85, 124) oder 0,15 mg/kg Droperidol (14) angegeben. Nachdosierungen erfolgen mit 7 - 15 µg/kg Alfentanil (84, 124). Zur Prämedikation werden Diazepam (10 - 15 mg) oder Atropin (0,1 mg/15 kg) empfohlen.

Beim Hund werden zum Erzielen eines hypnotischen Effekts bzw. der Intubierbarkeit 0,05 mg/kg KGW angegeben (16).

#### 2.2.10. Kombination von Alfentanil und Etomidat bei anderen Tierspezies

Parallel zu vorliegender Untersuchung wurde die Kombination Alfentanil/Etomidat auch bei anderen Tierarten eingesetzt. Die folgende Zusammenfassung soll einen kurzen Einblick in die bisherigen Ergebnisse dieser Untersuchungen vermitteln.

Die intraperitoneale Applikation von 0,2 mg/kg Alfentanil in Verbindung mit 15 mg/kg Etomidat führt bei der Ratte innerhalb von 2 Minuten zu einer chirurgischen Toleranz von 20 Minuten Dauer. Nach weiteren 10 Minuten wird der Stellreflex positiv, die Rekonvaleszenzzeit beträgt insgesamt etwa 90 Minuten. Die intramuskuläre Verabreichung erwies sich bei dieser Tierart als ungünstig, da sie zu keiner chirurgischen Toleranz führt bzw. die dafür notwendigen Dosierungen bereits toxische Nebenwirkungen mit sich bringen (12).

Beim Meerschweinchen erfolgt die Injektion aus demselben Grund ebenfalls intraperitoneal. Mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg Alfentanil und 20 mg/kg Etomidat wird eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 18 Minuten Dauer erreicht. Ein positiver Stellreflex tritt nach etwa 67 Minuten p.i. auf, die Rekonvaleszenzzeit liegt bei 110 Minuten (104).

Beim Kaninchen werden als Initialdosis 0,03 mg/kg Alfentanil und 2 mg/kg Etomidat i.v. verabreicht,

wobei im Einzelfall bis zu 1,5 mg/kg Etomidat und die entsprechende Alfentanildosis nachinjiziert werden. Aufgrund des häufigen Auftretens von Myoklonien unter Alfentanil/Etomidat beim Kaninchen wird zusätzlich Azaperon in subklinischer Dosierung als Prämedikation eingesetzt (0,25 mg/kg KGW i.m.). Unmittelbar nach der intravenösen Injektion stellt sich eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 5 - 9 Minuten Dauer ein. Nach weiteren 7 Minuten wird der Stellreflex positiv, die Rekonvaleszenzzeit beträgt rund 35 Minuten (6).

Beim Hund wird mit einer Dosierung von 0,015 mg/kg Alfentanil und 1 mg/kg Etomidat i.v. eine chirurgische Toleranz bzw. ein intubationsfähiger Zustand von durchschnittlich 6 Minuten erreicht. 25 Minuten nach der Injektion können sich die Tiere wieder unbeeinträchtigt bewegen. Aufgrund der geringeren Beeinflussung von Kreislauf und Atemfunktion scheint diese Narkosemethode der Kombination Fentanyl-Etomidat (26) überlegen zu sein (119).

Die intravenöse Verabreichung von 22,5 µg/kg Alfentanil und 1,73 mg/kg Etomidat bewirkt beim Kalb eine durchschnittliche Toleranzdauer von 9 Minuten. Die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Reflexaktivität liegt bei 7,5 Minuten, die Muskelrelaxation hält etwa 8,6 Minuten an und die Dauer bis zur vollständigen Rekonvaleszenz beträgt im Mittel 23,8 Minuten, vom Zeitpunkt der Injektion an gerechnet (86).

### 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 3.1. Zielsetzung

Im Hinblick auf die eingangs genannten Schwierigkeiten bei der Wiederkäuernarkose soll in der vorliegenden Untersuchung ermittelt werden, inwieweit die Kombination Alfentanil/Etomidat bei Schaf und Ziege, den im folgenden aufgeführten Anforderungen an eine Kurz- und Einleitungsnarkose entspricht:

- schneller Wirkungseintritt und nur kurze Wirkungs-  
dauer
- bedingte Steuerbarkeit mit der Möglichkeit zur  
Antagonisierung sowie zur Nachdosierung
- kurze und unproblematische Aufwachphase
- große Sicherheitsbreite
- möglichst geringe Nebenwirkungen, insbesondere in  
bezug auf kardiovaskuläre und respiratorische Pa-  
rameter

Im klinischen Teil der Untersuchung (Versuchsreihen A und B) soll, bei gleichbleibendem Mischungsverhältnis für Alfentanil und Etomidat, die niedrigste Dosierung bestimmt werden, die zuverlässig zum Erreichen einer chirurgischen Toleranz von 5 bis 10 Minuten Dauer führt. Zugleich sollen die Auswirkungen auf die wichtigsten klinischen Parameter hin untersucht werden.

Im daran anschließenden labordiagnostischen Teil (Versuchsreihe C) soll das Verhalten der Kreislauf- und Atemparameter unter der Alfentanil-Etomidat-Narkose dargestellt werden.

### 3.2. Material und Methoden

#### 3.2.1. Versuchstiere

Für die Dosisbestimmungen bei der Ziege (Versuchsreihe A) dienten 5 weibliche Tiere (Rasse Deutsche Edelziege), deren durchschnittliches Alter bei 4 Jahren (2 bis 7 Jahre) und deren mittleres Gewicht bei 47 kg (40 bis 64 kg) lag. An diesen Tieren wurden insgesamt 65 Untersuchungen durchgeführt, wobei die einzelnen Tiere etwa alle 2 bis 3 Tage zu Versuchen herangezogen wurden.

Dosisbestimmungen beim Schaf (Versuchsreihe B) wurden an insgesamt 20 weiblichen ausgewachsenen Tieren durchgeführt, die zu unterschiedlichen experimentell-chirurgischen Operationen anstanden. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere betrug 46 kg (39 bis 57 kg).

Für den labordiagnostischen Teil der Untersuchungen (Versuchsreihe C) standen 5 weitere Ziegen zur Verfügung, deren Alter bei durchschnittlich 4 Jahren (3 bis 7 Jahre) und deren Gewicht im Mittel bei 51 kg (36 bis 93 kg) lag.

#### 3.2.2. Medikamente

Die Injektionslösung von Alfentanil (R 39209, Janssen) enthielt in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung 0,5 mg Alfentanilhydrochlorid.

Etomidat (R 16660, Janssen) wurde in einer Konzentration von 125 mg/ml als HCl-Salz, gelöst in Äthylalkohol, eingesetzt.

Das Mischungsverhältnis von 15 µg Alfentanil zu 1 mg Etomidat wurde von Seiler (119), in Anlehnung an die Etomidat-Fentanyl-Narkose beim Hund (26), festgelegt und für die vorliegenden Untersuchungen übernommen.

### 3.2.3. Versuchsreihe A

#### 3.2.3.1. Dosierung und Applikation

Zur Ermittlung der niedrigsten Dosierung, die bei der Ziege zuverlässig zum Erreichen einer chirurgischen Toleranz führt, kamen folgende Dosisstufen in der aufgeführten Reihenfolge zur Anwendung ( die Angaben beziehen sich auf kg KGW bei i.v. Verabreichung):

- I: (n = 5) 3 µg Alfentanil + 0,2 mg Etomidat
- II: (n = 5) 6 µg Alfentanil + 0,4 mg Etomidat
- III: (n = 7) 9 µg Alfentanil + 0,6 mg Etomidat
- IV: (n = 8) 12 µg Alfentanil + 0,8 mg Etomidat
- V: (n = 8) 15 µg Alfentanil + 1,0 mg Etomidat
- VI: (n = 10) 18 µg Alfentanil + 1,2 mg Etomidat
- VII: (n = 5) 21 µg Alfentanil + 1,4 mg Etomidat

Weiter wurde mit der auf 18 µg Alfentanil und 1,2 mg Etomidat festgelegten Dosierung die Wirkung einer alleinigen Alfentanil (n = 4)- bzw. Etomidat (n = 6)-Applikation getestet.

Nach Beendigung der Dosisfindung wurde untersucht, ob unter Alfentanil/Etomidat nach häufiger Verabreichung Gewöhnungseffekte auftreten (n = 7).

Zur Injektion in die V. jugularis wurde eine Braunüle (1,0 - G 20) gelegt, um eine sichere intravenöse Ver-

abreichung zu gewährleisten, bzw. die Tiere bei der Injektion so wenig wie möglich zu fixieren, um Aufregungen zu vermeiden und im Fall von Narkosezwischenfällen die Möglichkeit einer schnellen Antagonisierung der Morphinwirkung zu haben.

Die Injektionslösungen von Alfentanil und Etomidat wurden in einer Mischspritze langsam (Injektionszeit ca. 15 sec) appliziert.

### 3.2.3.2. Versuchsplan

Der Narkoseverlauf wurde nach folgendem Schema festgehalten:

- Zeit bis zum Verlust des Stehvermögens
- Auftreten von Exzitationen in der Einschlaf- und Aufwachphase
- Herz- und Atemfrequenz, durch Auskultation bzw. Auszählen ermittelt
- Eintreten und Aufhebung einer Muskelrelaxation
- Ausfall und Wiedereinsetzen der Reaktionen auf Schmerzreize
- Ausfall und Wiedereinsetzen der Reflexaktivität
- Aufwachzeit, d.h., der Zeitraum von der Injektion bis zum Heben des Kopfes (spontan oder nach äußerem Reiz, z.B. Prüfung der Schmerzempfindlichkeit)
- Rekonvaleszenzzeit, d.h., die Zeit bis zum Wiedererlangen des Stehvermögens, bzw. bis zur spontanen Futteraufnahme

Zur Beurteilung der Reflexaktivität, der Schmerzempfindlichkeit und der Muskelrelaxation wurde eine Einteilung der Reaktionen in 3 bzw. 4 Grade getroffen:

- für die Reflexe:

- + Reflex auslösbar
- ± Reflex herabgesetzt bzw. verzögert
- Reflex nicht auslösbar

- für die Analgesie: geprüft durch Zwicken der Ohrmuschel mit einer Pinzette

- Reaktion auf Schmerzreize voll erhalten
- + Reaktion auf Schmerzreize leicht herabgesetzt
- ++ Reaktion stark herabgesetzt
- +++ keine Reaktion auf Schmerzreize hin auslösbar, was gleichgesetzt wurde mit dem Stadium der chirurgischen Toleranz

- für die Muskelrelaxation: geprüft durch passives Beugen und Strecken der Gliedmaßen

- Muskeltonus voll erhalten
- + Muskeltonus herabgesetzt
- ++ Muskeltonus stark herabgesetzt
- +++ Relaxation ausgeprägt

Die Reflexaktivität wurde anhand folgender Reflexe geprüft:

- Ohrreflex: verursacht ein leichtes Berühren der Innenseite der Ohrmuschel mit einer Pinzette ein Zucken oder Schütteln des Ohres oder Kopfes, so ist der Reflex positiv.

-Lidreflex: reagiert das Tier bei leichter Berührung des Oberlides im Bereich des lateralen Augenwinkels mit einem Schließen des Lides, so ist der Reflex positiv.

- Cornealreflex: ist positiv, wenn die Augen auf Berührung der Cornea hin geschlossen werden.

Der Zwischenklauenreflex wurde bei der Reflexprüfung nicht berücksichtigt, da die Reaktionen der Tiere darauf unsicher waren, und er bei einem Teil der Tiere auch im Wachzustand nicht auslösbar war.

Die Messungen der Herz- und Atemfrequenz erfolgten unmittelbar vor der Injektion, 30 Sekunden p.i. und von da ab alle 1 1/2 Minuten bis zum Wiedererlangen des Stehvermögens bzw. bis zur Aufhebung der Ataxie. Spätere Messungen wären aufgrund des starken Bewegungsdranges der Tiere nur unter der Anwendung von Zwangsmaßnahmen möglich gewesen und wurden deshalb unterlassen.

Reflexaktivität, Analgesie und Relaxation wurden ebenfalls alle 1 1/2 Minuten geprüft.

#### 3.2.4. Versuchsreihe B

##### 3.2.4.1. Dosierung und Applikation - initial

Beim Schaf erfolgte die Applikation der Injektionslösungen in die V.radialis bzw. deren Fortsetzung, die V. cephalica, nach Wirkung (n = 20 Tiere).

Als Kriterien für eine ausreichende Narkosetiefe, d.h. für das Erreichen des Toleranzstadiums, wurden der Ausfall des Lidreflexes, die Ausschaltung der Kaubewegungen und die Intubierbarkeit ohne Hustenreflex gewertet.

#### 3.2.4.2. Langzeitnarkosen

Nach Einleitung mit Alfentanil/Etomidat wurden länger-dauernde Narkosen zur Ausführung unterschiedlicher experimentell-chirurgischer Operationen wie Eingriffe am Kniegelenk und an Gefäßen nach Intubation bei Spontanatmung mittels Lachgas/Sauerstoff-Inhalation, z.T. unter Zusatz von Halothan, und Etomidat-Dauertropfinfusion unterhalten.

Bei insgesamt 8 Schafen wurden während der Narkose Herz- und Atemfrequenz gemessen. Diese Tiere wurden zusätzlich 10 Minuten vor der Narkoseeinleitung mit Azaperon in subklinischer Dosierung (0,25 mg/kg KGW) prämediziert.

Die Kombination Alfentanil/Etomidat wurde darüberhinaus an weiteren 70 Schafen zur Narkoseeinleitung klinisch erprobt. Die Unterhaltung der Narkose erfolgte nach oben angeführtem Schema.

### 3.2.5. Versuchsreihe C

#### 3.2.5.1. Versuchsvorbereitungen

Die Messungen der Kreislauf- und Atemparameter wurden ausschließlich an Ziegen ( $n = 5$ ) durchgeführt, wobei jedes der Tiere 1 - 3 mal zu Messungen herangezogen wurde.

Die arteriellen und venösen Katheter wurden dazu bereits 1 - 3 Tage vor Versuchsbeginn unter Rompun<sup>R</sup>/Ketanest<sup>R</sup>-Anästhesie (0,2 mg/kg Xylazin i.m. und 11 mg/kg Ketamin i.m.) gelegt.

Nach Hautschnitt im oberen Halsdrittel im Bereich der Drosselrinne wurde die A. carotis communis dargestellt, eröffnet und ein steriler, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter, Venenkatheter (1,5 x 2,0 mm, Größe 3, 25 cm, Braun-Melsungen) etwa bis zur Hälfte seiner Gesamtlänge eingeführt und fixiert. In die V. jugularis externa wurde ein ca. 15 cm langer Silikonkatheter (3,0 x 5,0 mm) ebenfalls bis zur Hälfte vorgeschoben, eingebunden und mit Kochsalzlösung gefüllt. Die beiden Katheter wurden an der äußeren Haut und zusätzlich durch einen Verband fixiert.

Um lokalen Infektionen vorzubeugen, wurden die Tiere für die Dauer des Versuches unter Antibiotikaschutz gestellt.

Jeweils vor Beginn der Messungen wurde am wachen Tier ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Statham Modell SP 5007 7F) durch den Jugularis-Katheter über den rechten Ventrikel in die A. pulmonalis eingeschwenkt. Die

Lage des Katheters wurde über einen Druckmonitor kontrolliert.

Nach Anschließen der arteriellen und venösen Meßkatheter an die entsprechenden Druckabnehmer, erfolgte die Bestimmung der Wachwerte.

### 3.2.5.2. Durchführung der Messungen

Die Messung der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens, des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks, des Pulmonalarteriendruckes und wedge-pressure sowie der Körpertemperatur erfolgte zu den Zeitpunkten 0, 1, 3, 5, .....15, 17 und 20 Minuten, während die arteriellen und venösen Blutproben (je 1 ml in heparinisierten 2ml-Einmalspritzen) für die Blutgasanalyse zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, 4, ..... 10, 15, 20 und 25 Minuten entnommen wurden. Die Blutproben wurden bis zu ihrer Auswertung, unmittelbar nach dem letzten Meßzeitpunkt, in Eiswasser gekühlt aufbewahrt.

Herzfrequenz, arterielle Blutdruckwerte sowie Pulmonalarterien- und wedge-Druck wurden über einen Blutdruckmonitor (Schwarzer) bestimmt.

Das Herzminutenvolumen wurde mit Hilfe der Thermo-dilutionsmethode ermittelt. Als Kältemedium dienten 5 ml Ringer<sup>R</sup>-Lösung mit einer Temperatur von 0 °C, die in den rechten Vorhof injiziert wurden. Über den Thermistor in der Spitze des Thermodilutionskatheters wurde die Temperaturänderung registriert und von einem

Cardiac-Output-Computer (924/C Mennen Greatbatch) ausgewertet.

Die Messung der Blutgaswerte und Säure-Basen-Parameter erfolgte am Blutgasanalysator (Micro-Autocal/pH/Bloodgasanalyser IL 613, Instrumentation Laboratory), während Sauerstoffsättigung und Hämoglobingehalt am CO-Oximeter IL 282 (Instrumentation Laboratory) ermittelt wurden.

### 3.2.6. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden für die in den einzelnen Versuchsreihen (A, B und C) gemessenen Parameter Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) errechnet.

Aufgrund der relativ großen individuellen Unterschiede im Hinblick auf die Narkosedauer und insbesondere auf die Länge der Aufwachphase, wurde der Untersuchungszeitraum für die Auswertung der Ergebnisse aus Versuchsreihe C in 3 Phasen eingeteilt. Als Kriterium für die Unterteilung in Wach-, Narkose- und Aufwachphase wurde die Dauer der chirurgischen Toleranz, d.h. der vollständigen Analgesie, herangezogen.

Da die chirurgische Toleranz bei den einzelnen Tieren zur 5., 7. oder 9. Minute beendet war, enthält der Phasenmittelwert für die chirurgische Toleranz ( $PM_{CT}$ ) individuell 2, 3 oder 4 Meßzeitpunkte. Der Phasenmittelwert für die Aufwachphase ( $PM_{AP}$ ) repräsentiert den daran anschließenden Gesamtzeitraum der postnarkotischen Phase.

Wie sich in den klinischen Untersuchungen herausgestellt hatte, ergeben sich unmittelbar im Anschluß an die Injektion die größten Schwankungen der Meßwerte, weshalb innerhalb der Narkosephase der 1-Minutenwert gesondert dargestellt werden soll.

Die statistische Prüfung der Änderungen im zeitlichen Verlauf der einzelnen Parameter zum Vorwert und zwischen den Einzelwerten wurde mit dem Test für multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Friedman und Wilcoxon-Wilcox auf einem Signifikanz-Niveau von  $p \leq 0,05$  durchgeführt.

Signifikant gegenüber dem Wachwert geänderte Werte wurden im Fall der Einzelmeßpunkte mit ■ gekennzeichnet, signifikante Änderungen zwischen benachbarten Werten mit □ .

Beim Vergleich von Wachwert, 1-Minutenwert und den Phasenmittelwerten  $PM_{CT}$  und  $PM_{AP}$  bedeutet ♦ signifikant gegenüber dem Wachwert und ◇ signifikant gegenüber einem benachbarten Narkosewert.

### 3.2.7. Gemessene und errechnete Parameter

#### Gemessene Parameter

|                              |             |          |
|------------------------------|-------------|----------|
| Atemfrequenz                 | AF          | (1/min)  |
| Herzfrequenz                 | HF          | (1/min)  |
| Herzminutenvolumen           | HMV         | (ml/min) |
| Systolischer art. Blutdruck  | $Pa_{sys}$  | (mm Hg)  |
| Diastolischer art. Blutdruck | $Pa_{dia}$  | (mm Hg)  |
| Mittlerer art. Blutdruck     | $Pa_{mean}$ | (mm Hg)  |

|                                     |                     |               |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| Mittlerer Pulmonalarteriendruck     | $P_{\text{pulm}}$   | (mm Hg)       |
| Pulmonalcapillärer Verschlußdruck   | $P_{\text{cwp}}$    | (mm Hg)       |
| $O_2$ -Partialdruck, art. und ven.  | $PO_2\text{a/v}$    | (mm Hg)       |
| $CO_2$ -Partialdruck, art. und ven. | $PCO_2\text{a/v}$   | (mm Hg)       |
| pH-Wert, art. und ven.              | $pH\text{a/v}$      | $(-\log H^+)$ |
| Standard-Bikarbonat, art. und ven.  | $HCO_3^-\text{a/v}$ | (mMol/l)      |
| Base Excess, art. und ven.          | $BE\text{ a/v}$     | (mMol/l)      |
| Oxyhämoglobingehalt, art. und ven.  | $HbO_2\text{a/v}$   | (%)           |
| Hämoglobingehalt, art. und ven.     | $Hb\text{a/v}$      | (g/100 ml)    |
| Körpertemperatur                    | Temp.               | (°C)          |

#### Errechnete Parameter

|                                                                 |                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Herzminutenvolumen normiert<br>(HMV)                            | $= \frac{HMV\text{ (ml/min)}}{KGW\text{ (kg)}}$                                                                                                                 |
| Schlagvolumen normiert<br>(SV)                                  | $= \frac{HMV/kg\text{ (ml/min}\cdot\text{kg)}}{HF\text{ (1/min)}}$                                                                                              |
| Systemperipherer Widerstand<br>(TSR)                            | $= \frac{Pa\text{ mean (mm Hg)} \cdot 80}{HMV/kg\text{ (ml/min}\cdot\text{kg)}}$                                                                                |
| Pulmonaler Widerstand<br>(TPR)                                  | $= \frac{(P_{\text{pulm}} - P_{\text{cwp}})\text{ (mm Hg)} \cdot 80}{HMV/kg\text{ (ml/min}\cdot\text{kg)}}$                                                     |
| Arteriovenöse Sauerstoff-<br>gehaltssdiff. (AVDO <sub>2</sub> ) | $= Hb\text{a} \cdot 1,34 \cdot \frac{HbO_2\text{a}}{100} -$<br>$Hb\text{v} \cdot 1,34 \cdot \frac{HbO_2\text{v}}{100}$<br>$(\text{ml } O_2/100\text{ ml Blut})$ |
| Pulmonale Shunt-Fraktion<br>(Shunt, $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ )     | $= \frac{100 - HbO_2\text{a}}{100 - HbO_2\text{v}}$                                                                                                             |

### 3.3. Ergebnisse

#### 3.3.1. Versuchsreihe A

##### 3.3.1.1. Dosis- Wirkungs-Beziehung

Bei der niedrigsten verwendeten Dosierung (3  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil + 0,2 mg/kg Etomidat) war lediglich eine leichte Herabsetzung des Reaktionsvermögens und eine geringgradige Bewegungsinkoordination zu beobachten.

Ein Verlust des Stehvermögens stellte sich erstmals bei einer Dosierung von 6  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil + 0,4 mg/kg Etomidat ein. Die Wirkung trat ca. 15 Sekunden p.i. ein und hielt für durchschnittlich 6 Minuten an. Reflexe und Hautsensibilität blieben voll erhalten. Bei 4 von 5 Tieren wurde im Anschluß an die Injektion für 1 - 2 Minuten Dauer ein leichter Muskelzittern beobachtet. Herz- und Atemfrequenz stiegen initial für 1 - 2 Minuten leicht an.

Bei Dosierungen ab 9  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil + 0,6 mg/kg Etomidat war dagegen regelmäßig ein leichter Abfall der Herzfrequenz und ein Anstieg der Atemfrequenz zu verzeichnen. Der Grad der Muskelrelaxation und Analgesie stiegen dosisabhängig an.

Bei 12  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil + 0,8 mg/kg Etomidat erlosch bei 6 von 8 Tieren der Ohrreflex für 1 - 3 Minuten, bei einer Dosierung von 15  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil + 1,0 mg/kg Etomidat (n = 8) bei der Hälfte der Tiere auch der

Lidreflex. In 2 dieser Fälle trat überdies eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 4 1/2 Minuten auf.

Die Zeit bis zum Wiedererlangen des Stehvermögens betrug im Mittel 10 Minuten.

Bei der Verabreichung von 18 µg/kg Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat war der Ohrreflex in allen Fällen negativ (n = 10), der Lidreflex erlosch bei 8 Tieren. Eine chirurgische Toleranz wurde nur bei einem Tier nicht erreicht. Die Muskelrelaxation war ausgeprägt. Bei einem Tier war ein 1-minütiger Atemstillstand zu verzeichnen, die Atmung setzte aber spontan mit verstärkter Intensität wieder ein.

Bei 21 µg/kg Alfentanil + 1,4 mg/kg Etomidat erlosch bei allen Tieren der Lidreflex, zusätzlich trat jedoch bei 4 von 5 Tieren ein Atemstillstand für die Dauer von 1 - 2 Minuten auf. Die Atmung setzte spontan bzw. nach Thoraxkompression wieder ein (Tab.1).

### 3.3.1.2. Klinischer Verlauf für die Optimaldosis

#### Wachphase

Bei der Messung des Vorwerts waren die Tiere ruhig und nahmen aufmerksam Anteil an der Umwelt.

#### Narkosephase

Bei einer Dosierung von 18 µg/kg Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat sanken die Tiere unmittelbar nach

oder noch während der Injektion nieder. Binnen Minutenfrist (im Mittel nach 30 Sekunden) war bereits der maximale Wirkungsgrad erreicht.

Ohr- und Lidreflex erloschen für durchschnittlich  $6 \frac{1}{2}$  bzw.  $4 \frac{1}{2}$  Minuten mit einer Schwankungsbreite von  $\pm 3$  Minuten. Die Muskelrelaxation war ausgeprägt und dauerte insgesamt  $8 \frac{1}{2} \pm 2$  Minuten an. Die Zeit bis zum Wiedererlangen der vollen Schmerzempfindlichkeit lag bei  $8 \pm 2$  Minuten. Für die chirurgische Toleranz betrug die mittlere Dauer 5,7 Minuten mit einer Schwankungsbreite von  $\pm 2,7$  Minuten (Abb.3).

Die Atemfrequenz stieg unmittelbar nach der Injektion bis zur 2. Minute um ca. 11% auf 21 Atemzüge/min an und blieb mit geringen Schwankungen auf diesem Niveau. Auffällig war eine regelmäßige Abflachung der Atmung in den ersten 1 - 2 Minuten p.i., die sich in einem von 10 Fällen als kurzzeitige Apnoe manifestierte. In der Folge war die Atmung tief und regelmäßig mit leicht abdominal betonter Expiration.

Die Herzfrequenz fiel in den ersten 2 Minuten p.i. um 13% von 96 Schlägen/min auf 89/min, um sich anschließend auf einem, verglichen mit dem Ruhewert, leicht erhöhten Niveau einzupendeln (Abb.4, Tab.2).

#### Aufwachphase

Die Aufwachphase verlief ruhig und sehr rasch und begann mit einem Heben des Kopfes, spontan oder nach einem äußeren Reiz, z.B. beim Prüfen der Hautsensibilität. Exzitationen wurden nicht beobachtet. Die Aufwachzeit lag im Mittel bei 11 Minuten mit Schwan-

kungen von  $\pm 3$  Minuten.

Die Tiere versuchten sofort sich aufzurichten, erlangten das Stehvermögen nach durchschnittlich  $13 \pm 3$  Minuten wieder und begannen sogleich mit der Futteraufnahme.

Für die klinischen Untersuchungen wurden die Tiere nur zum Teil für 12 - 24 Stunden nüchtern gehalten. Hinsichtlich des Narkoseverlaufs ergaben sich keine Unterschiede zu den nicht nüchternen Tieren. Regurgitieren wurde nicht beobachtet, eine Herabsetzung der Pansenmotilität trat für maximal 6 - 8 Minuten ein.

#### 3.3.1.3. Alleinige Verabreichung von Etomidat

Etomidat wurde in der zuvor bestimmten Dosierung von 1,2 mg/kg i.v. an 6 Ziegen verabreicht.

##### Narkosephase

Die Wirkung setzte sofort bis 15 Sekunden p.i. ein und begann mit einem Niedersinken der Tiere. Bei einer Ziege traten in den ersten 2 Minuten p.i. geringgradige Exzitationen in Form von Muskelzuckungen auf.

Der Lidreflex blieb in allen Fällen positiv, der Ohrreflex verschwand in 3 Fällen von der 2. bis zur 4. Minute.

Reaktionen auf Schmerzreize waren voll erhalten bis leicht herabgesetzt (in 3 Fällen), der Muskeltonus

blieb nahezu unverändert.

Die Herzfrequenz sank in den ersten 30 Sekunden p.i. von 109 auf 73 Schläge/min ab, um in der Folge wieder langsam anzusteigen und erreichte nach 10 Minuten wieder den Ausgangswert.

Die Atemfrequenz stieg bis zur 2. Minute gegenüber dem Wachwert um 33% auf 27 Züge/min an, näherte sich in den nächsten 8 Minuten wieder dem Ausgangswert ohne ihn aber ganz zu erreichen und blieb auf einem Niveau von 22 Zügen/min (Abb.5, Tab.3).

#### Aufwachphase

Die Aufwachphase verlief ruhig und ohne Exzitationen. Die Tiere hoben nach durchschnittlich 8 Minuten den Kopf, richteten sich auf (9 min) und erlangten nach  $10 \pm 1$  Minuten ihr volles Stehvermögen wieder (Tab.1).

#### 3.3.1.4. Alleinige Verabreichung von Alfentanil

Die Wirkung einer alleinigen Applikation von Alfentanil in einer Dosierung von 18 µg/kg äußerte sich bei allen untersuchten Tieren (n = 4) lediglich in Erscheinungen wie vorübergehender Bewegungsinkoordination im Anschluß an die Injektion für maximal 1 bis 2 Minuten Dauer, Unruhe, Vorwärtsdrängen und gesteigertem Drang zur Futteraufnahme.

Die Herzfrequenz sank in den ersten 30 Sekunden p.i. um 25% auf 75 Schläge/min ab, stieg in den nächsten

3 Minuten wiederum signifikant auf 97 Schläge/min und erreichte in der 8. Minute p.i. einen Wert von 92 Schlägen/min (Abb.6; Tab.4).

Die Atemfrequenz stieg in der ersten Minute p.i. von 16 auf 19 Züge/min an und blieb in der Folgezeit mit geringen Schwankungen auf diesem Niveau.

#### 3.3.1.5. Gewöhnungserscheinungen

Nachdem die Dosisfindung beendet war, wurden an 2 Tieren Gewöhnungsversuche durchgeführt (n = 7). Eine Herabsetzung der Wirksamkeit bei der Verabreichung von Alfentanil und Etomidat (18 µg/kg und 1,2 mg/kg) machte sich etwa ab der 12. Injektion/Tier bemerkbar und äußerte sich zunächst in einer verminderten Muskelrelaxation und unvollständigen Analgesie. Der Lidreflex blieb erhalten, die Aufwachzeit war verkürzt.

Ab der 14. bis 16. Injektion war die Wirkung unter Alfentanil/Etomidat hinsichtlich Reflexaktivität, Analgesie, Relaxation, Verlauf der Herz- und Atemfrequenz sowie Narkosedauer mit der einer alleinigen Verabreichung von Etomidat vergleichbar.

Vor der 10. bis 12. Injektion ergaben sich auch bei niedrigeren Dosierungen (9 - 15 µg/kg Alfentanil bzw. 0,6 - 1,0 mg/kg Etomidat) bezüglich des Narkoseverlaufs keine Unterschiede zu den anfangs durchgeführten Dosis-Wirkungs-Untersuchungen.

Tab. 1: Dosis-Wirkungsbeziehung

| Dosis<br>(pro kg KGW)       | n  | Sedation | Muskel-<br>relaxation | Hyp-<br>algesie | chirurg.<br>Toleranz | Reflexe<br>Ohr / Lid |     | Atemde-<br>pression | Aufwach-<br>zeit<br>(Minuten) | Rekon-<br>valeszenz<br>(Minuten) |
|-----------------------------|----|----------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-----|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                             |    |          |                       |                 |                      |                      |     |                     |                               |                                  |
| 3,0 µg Alf<br>+ 0,2 mg Eto  | 5  | (+)      | -                     | -               | -                    | +                    | +   | -                   | -                             | -                                |
| 6,0 µg Alf<br>+ 0,4 mg Eto  | 5  | +        | (+)                   | -               | -                    | +                    | +   | -                   | 4 ± 1                         | 6 ± 2                            |
| 9,0 µg Alf<br>+ 0,6 mg Eto  | 7  | ++       | +                     | (+)             | -                    | +                    | +   | (+)<br>n = 1        | 7 ± 3                         | 9 ± 3                            |
| 12,0 µg Alf<br>+ 0,8 mg Eto | 8  | ++       | ++                    | +               | -                    | -                    | +   | -                   | 7 ± 1                         | 9 ± 2                            |
| 15,0 µg Alf<br>+ 1,0 mg Eto | 8  | +++      | +++                   | ++              | (+)<br>4,5 ± 1min    | -                    | (-) | -                   | 8 ± 1                         | 10 ± 1                           |
| 18,0 µg Alf<br>+ 1,2 mg Eto | 10 | +++      | +++                   | +++             | +<br>5,7 ± 3min      | -                    | -   | (+)<br>n = 1        | 11 ± 3                        | 13 ± 3                           |
| 21,0 µg Alf<br>+ 1,4 mg Eto | 5  | +++      | +++                   | +++             | +<br>6,0 ± 1min      | -                    | -   | +<br>n = 4          | 11 ± 2                        | 14 ± 2                           |
| 1,2 mg Eto                  | 6  | +++      | (+)                   | (+)             | -                    | (-)                  | +   | -                   | 8 ± 1                         | 10 ± 1                           |
| 18,0 µg Alf                 | 4  | -        | -                     | -               | -                    | +                    | +   | -                   | -                             | -                                |

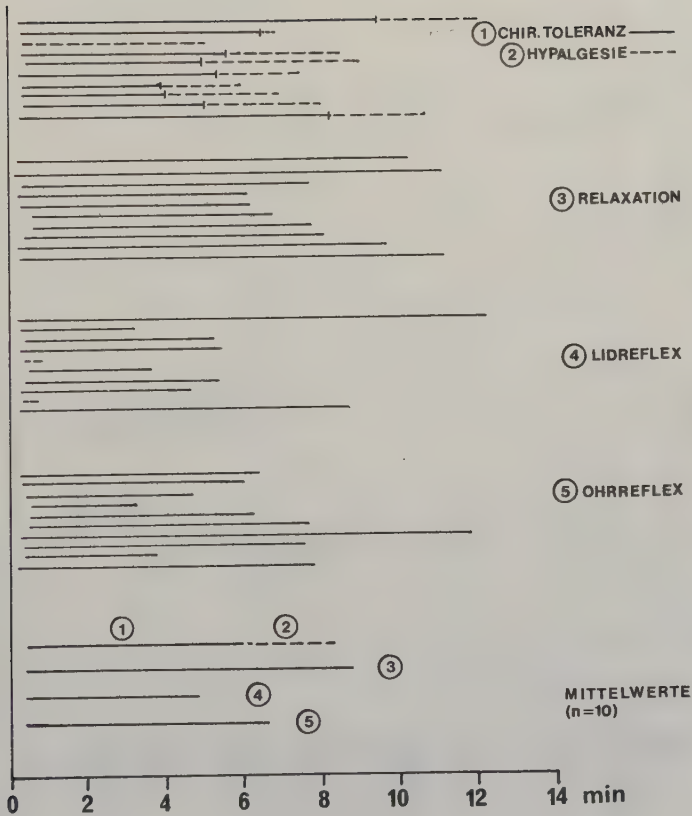


Abb. 3: Dauer der chirurgischen Toleranz, der verminderten Hautsensibilität, der Relaxation und des Reflexverlustes mit relativ großen individuellen Unterschieden. (18  $\mu$ g/kg Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat).

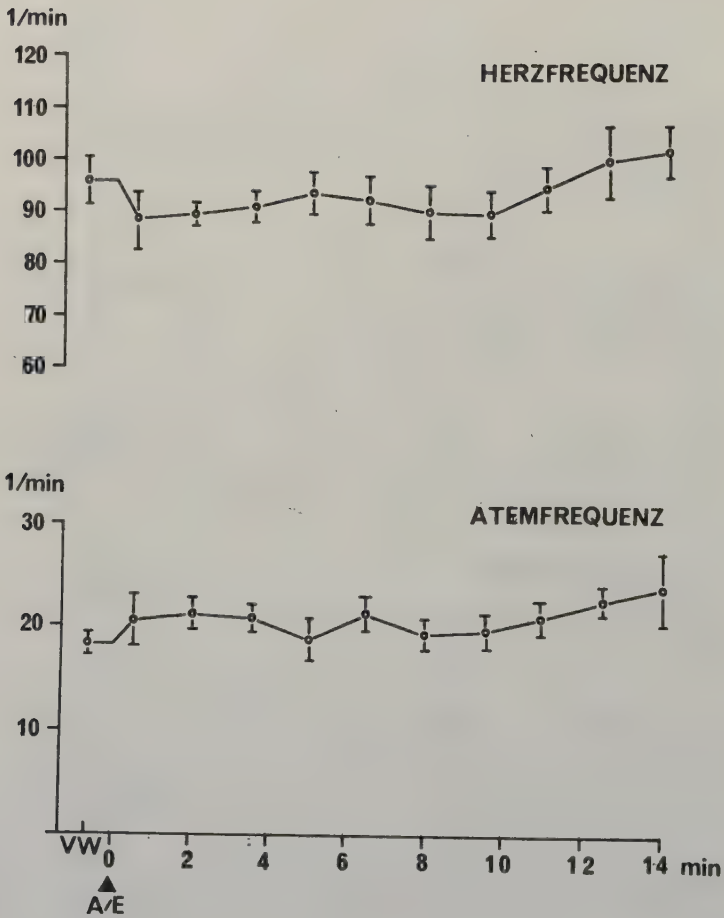


Abb. 4: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz nach Applikation von 18  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat (Versuchsreihe A)

Tab.2: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz in Versuchsreihe A  
(18 µg/kg Alfentanil + 1,2 mg/kg Etomidat)

| <u>Herzfrequenz (1/min)</u> |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |  |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--|
| t<br>(min)                  | VW    | 0,5   | 2     | 3,5   | 5     | 6,5   | 8     | 9,5   | 11    | 12,5  | 14     |  |
| n                           | 10    | 10    | 10    | 10    | 10    | 10    | 9     | 9     | 9     | 8     | 5      |  |
| $\bar{x}$                   | 96,20 | 88,40 | 89,60 | 91,20 | 93,20 | 92,40 | 90,22 | 89,56 | 94,22 | 99,50 | 101,60 |  |
| SD                          | 13,94 | 19,27 | 6,31  | 9,58  | 13,34 | 15,05 | 15,08 | 13,33 | 13,09 | 19,65 | 11,52  |  |
| SE                          | 4,41  | 6,09  | 2,00  | 3,03  | 4,22  | 4,76  | 5,03  | 4,44  | 4,37  | 6,95  | 5,14   |  |

| <u>Atemfrequenz (1/min)</u> |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| t<br>(min)                  | VW    | 0,5   | 2     | 3,5   | 5     | 6,5   | 8     | 9,5   | 11    | 12,5  | 14    |  |
| n                           | 10    | 9     | 10    | 10    | 10    | 10    | 9     | 9     | 9     | 8     | 5     |  |
| $\bar{x}$                   | 18,40 | 20,40 | 21,10 | 20,70 | 18,60 | 21,40 | 19,33 | 19,67 | 20,67 | 22,50 | 23,60 |  |
| SD                          | 3,24  | 6,17  | 4,82  | 4,27  | 6,26  | 4,90  | 4,24  | 5,15  | 4,99  | 3,82  | 8,53  |  |
| SE                          | 1,02  | 2,57  | 1,52  | 1,35  | 1,98  | 1,55  | 1,41  | 1,71  | 1,67  | 1,35  | 3,81  |  |

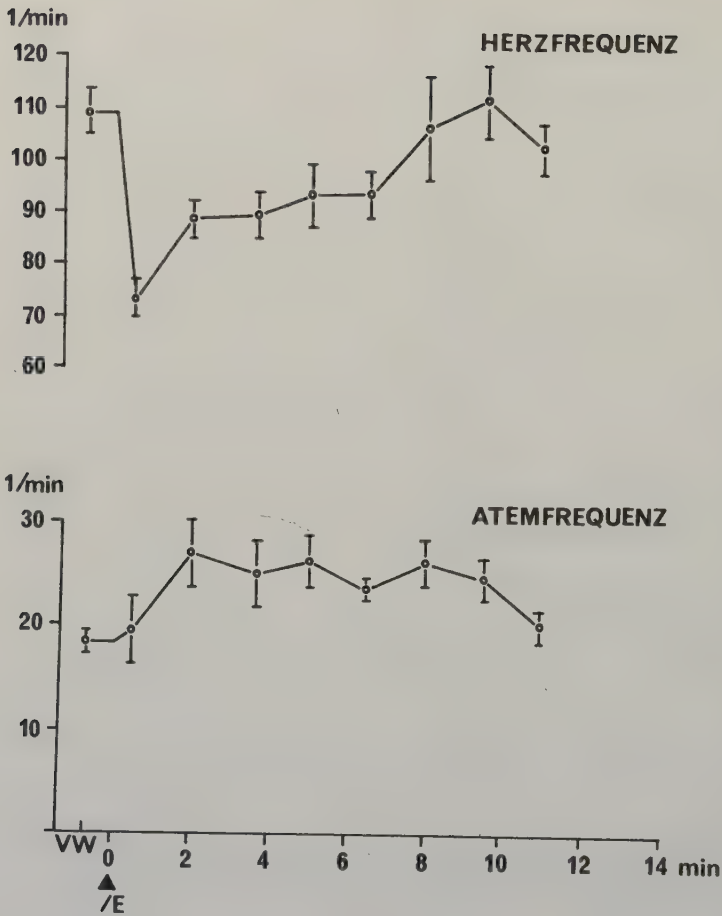


Abb. 5: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz nach alleiniger Applikation von 1,2 mg/kg Etomidat (Versuchsreihe A)

Tab. 3: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz in Versuchsreihe A  
(1,2 mg/kg Etomidat)

Herzfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | VW     | 0,5   | 2     | 3,5   | 5     | 6,5   | 8      | 9,5    | 11     |
|------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| n          | 6      | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 5      | 4      | 3      |
| $\bar{x}$  | 109,33 | 73,33 | 88,67 | 89,33 | 93,33 | 93,33 | 106,00 | 111,50 | 102,00 |
| SD         | 9,35   | 7,87  | 8,91  | 11,50 | 14,46 | 10,93 | 22,27  | 14,08  | 8,49   |
| SE         | 3,82   | 3,21  | 3,63  | 4,69  | 5,90  | 4,46  | 9,96   | 7,04   | 4,97   |

Atemfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | VW    | 0,5   | 2     | 3,5   | 5     | 6,5   | 8     | 9,5   | 11    |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n          | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 5     | 4     | 3     |
| $\bar{x}$  | 18,50 | 19,67 | 27,00 | 25,00 | 26,33 | 23,67 | 26,00 | 24,50 | 20,00 |
| SD         | 2,81  | 7,84  | 7,97  | 8,17  | 6,25  | 4,80  | 6,16  | 4,12  | 2,83  |
| SE         | 1,15  | 3,20  | 3,26  | 3,34  | 2,55  | 1,96  | 2,76  | 2,06  | 1,65  |

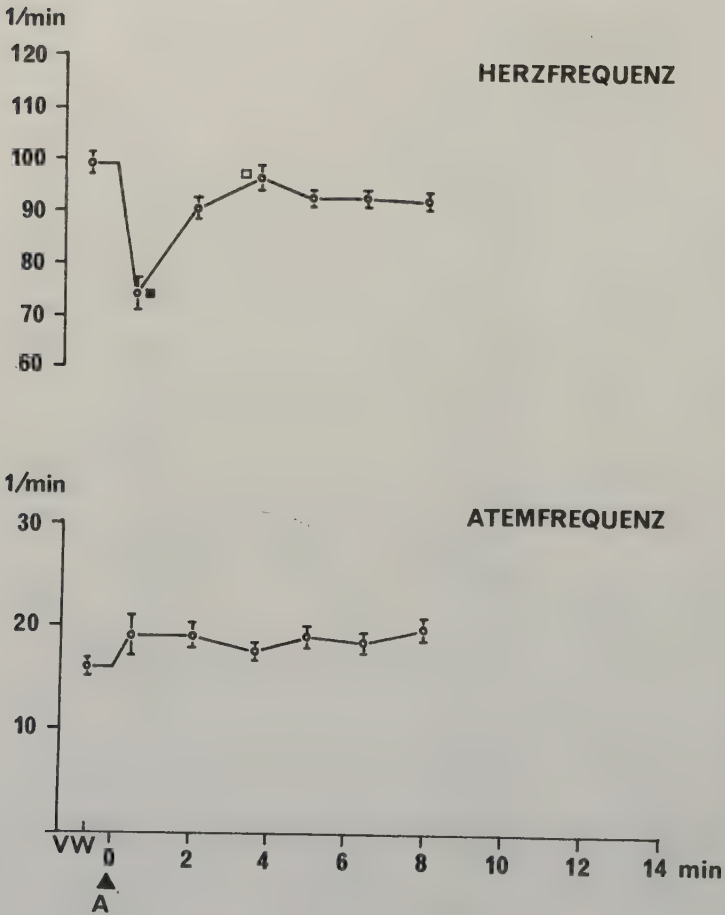


Abb. 6: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz nach alleiniger Applikation von 18  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil (Versuchsreihe A)

Tab. 4: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz in Versuchsreihe A  
(18 µg/kg Alfentanil)

Herzfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | VW    | 0,5   | 2     | 3,5   | 5     | 6,5   | 8     |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n          | 4     | 4     | 4     | 4     | 4     | 4     | 4     |
| $\bar{x}$  | 99,00 | 74,50 | 90,50 | 96,50 | 92,50 | 92,50 | 92,00 |
| SD         | 3,83  | 5,97  | 3,79  | 4,73  | 2,52  | 2,52  | 2,83  |
| SE         | 1,92  | 2,99  | 1,89  | 2,36  | 1,26  | 1,25  | 1,41  |

Atemfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | VW    | 0,5   | 2     | 3,5   | 5     | 6,5   | 8     |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n          | 4     | 4     | 4     | 4     | 4     | 4     | 4     |
| $\bar{x}$  | 16,00 | 19,00 | 19,00 | 17,50 | 19,00 | 18,50 | 20,00 |
| SD         | 1,63  | 4,16  | 2,00  | 1,00  | 2,00  | 1,92  | 1,63  |
| SE         | 0,82  | 2,08  | 1,00  | 0,50  | 1,00  | 0,96  | 0,82  |

### 3.3.2. Versuchsreihe B

#### 3.3.2.1. Klinische Beobachtungen bei der Narkoseeinleitung mit Alfentanil/Etomidat

Beim Schaf (n = 20) erfolgte die Verabreichung der Injektionslösungen nach Wirkung bis zum Erlöschen der Reflexaktivitäten (Ohr-, Lid- und Zwischenklauenreflex). Der Cornealreflex blieb in allen Fällen erhalten.

Mit einer mittleren Dosis von 18 µg/kg Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat (Schwankungen im Einzelfall  $\pm$  3 µg/kg Alfentanil/0,2 mg/kg Etomidat) konnte ein operationstüchtiges und intubationsfähiges Stadium von 5 - 6 Minuten Dauer aufrechterhalten werden.

Die Einschlafphase verlief ruhig. Nur in wenigen Fällen war für die Dauer von etwa 30 Sekunden ein leichter Muskeltremor sowie eine vorübergehende Atemdepression von maximal einer Minute zu beobachten.

Die Muskelrelaxation war gut, Reaktionen auf Schmerzreize konnten nicht festgestellt werden. Die Intubation der Tiere war für die oben genannte Dauer ohne störende Kaubewegungen und ohne die Auslösung des Hustenreflexes möglich.

Nachdosierungen erfolgten durchschnittlich ab der 6. Minute etwa alle 3 - 4 Minuten mit 1/4 - 1/3 der initialen Dosis.

### 3.3.2.2. Langzeitnarkosen

Zur Ausführung unterschiedlicher experimentell-chirurgischer Eingriffe am Kniegelenk (z.B. homologer Ersatz der Menisken, Patellaluxationen) und an Gefäßen (Carotis-, Jugularisersatz) wurde die Alfentanil/Etomidat-Narkose mittels Lachgas/Sauerstoffinhalation (2:1) und Etomidat-Dauertropfinfusion (250 mg Etomidat in 500 ml 5%-iger Glucoselösung bzw. 500 ml Etomidat/500 ml Glucoselösung) fortgesetzt. In einem Teil der Fälle kam zusätzlich Halothan zum Einsatz (für die Einleitung 2 - 3 Vol.%, zur Unterhaltung 0,7 - 0,9 Vol.%).

Die Narkosedauer während der verschiedenen Operationen betrug 40 Minuten bis 4 Stunden.

Der Verbrauch an Etomidat lag bei reiner  $N_2O/O_2$ -Beatmung bei 5,6 - 6,6 mg/kg/h, bei zusätzlicher Verwendung von Halothan bei 4,4 - 5,0 mg/kg/h.

Bei 8 Schafen wurden während der Gesamtnarkosedauer Herz- und Atemfrequenz gemessen (Abb.7, Tab.5).

Nach Einleitung mit Alfentanil/Etomidat stieg die Herzfrequenz initial bis zur 1. Minute p.i. von 71 auf 85 Schläge/min an und erreichte in der 3. Minute wieder das Ausgangsniveau. Zu diesem Zeitpunkt etwa erfolgte die Intubation und die Übernahme in Lachgas/Sauerstoffinhalation. In der Folge kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Herzfrequenz bis auf 93 Schläge/min in der 7. Minute p.i., einem Zeitpunkt also, an dem die Wirkung der Alfentanil/Etomidat-Narkose wieder reduziert sein konnte und der volle

Wirkungsgrad der Inhalationsanästhetika und der Etomidat-Dauertropfinfusion noch nicht erreicht war. Die Herzfrequenz blieb bis zur 11. Minute p.i. auf diesem Niveau, fiel anschließend, bis zur 15. Minute, auf einen Wert von 86 Schlägen/min ab und zeigte bis zur Beendigung der Narkose nach 45 Minuten keine wesentlichen Schwankungen mehr.

Die Atemfrequenz fiel initial unter der Wirkung von Alfentanil/Etomidat von 28 auf 21 Züge/min ab und blieb nach leichtem Anstieg auf 25 Atemzüge/min in der 3. Minute mit geringfügigen Veränderungen konstant auf diesem Niveau.

Während der Narkose wurde in etwa der Hälfte der Fälle ein starkes Speicheln und bei etwa 10 - 15% der Tiere die Regurgitation von Vormageninhalt beobachtet.

Die Aufwachphase verlief ruhig. 5 - 8 Minuten nach Beendigung der Inhalations-Infusions- Narkose wurde der Lidreflex positiv, es traten Kaubewegungen ein. Nach weiteren 5 Minuten waren die Tiere bereits in der Lage, sich in Brustlage zu halten, begannen nach weiteren 2 Minuten mit Aufstehversuchen und erreichten ihr volles Stehvermögen in Abhängigkeit von der Operationsdauer etwa 15 - 30 Minuten nach Narkoseende wieder.

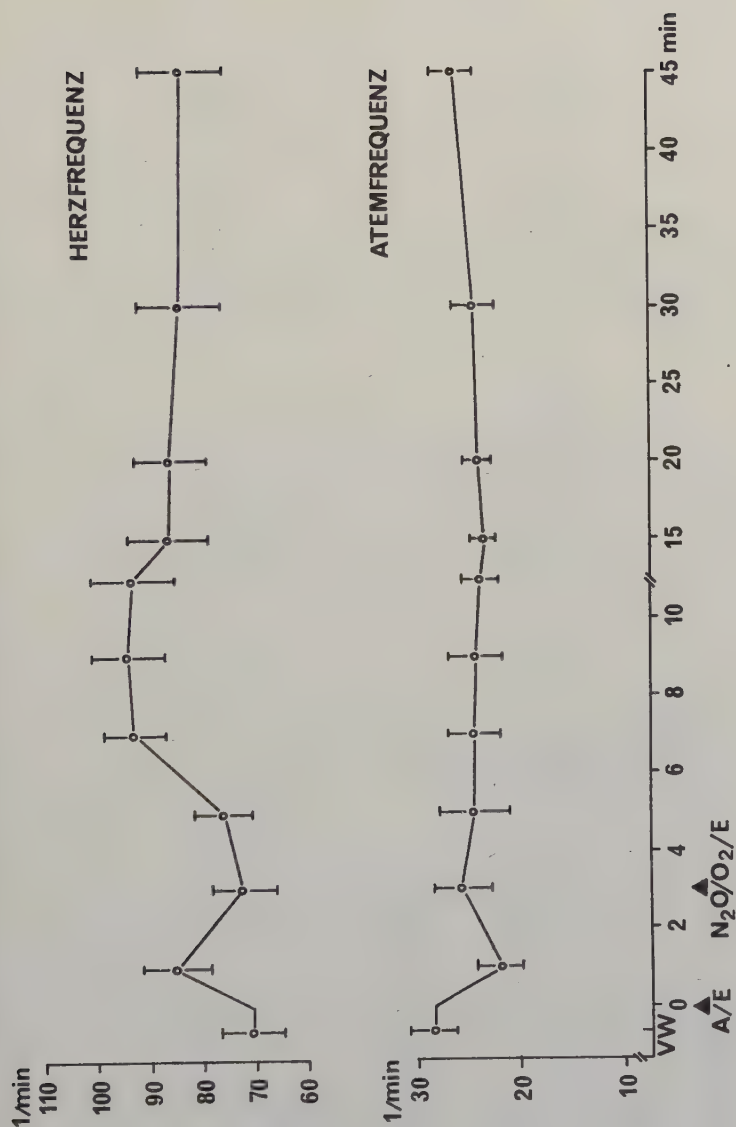


Abb. 7: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz beim Schaf (Versuchsreihe B) nach Einleitung mit Alfentanil/Etomidat (18  $\mu$ g/kg/ 1,2 mg/kg) und Übernahme in  $N_2O/O_2$ - Inhalations/ Etomidat-DTI- Narkose

Tab. 5: zeitlicher Verlauf der Herz- und Atemfrequenz in Versuchsreihe B (Schaf)

Herzfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | 0     | 1     | 3     | 5     | 7     | 9     | 11    | 15    | 20    | 30    | 45    |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n          | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     |
| $\bar{x}$  | 70,75 | 85,00 | 72,75 | 76,86 | 93,33 | 94,50 | 93,88 | 86,75 | 86,50 | 84,50 | 84,00 |
| SD         | 17,04 | 18,46 | 18,30 | 15,05 | 14,24 | 19,96 | 22,38 | 22,17 | 19,91 | 23,05 | 23,46 |
| SE         | 6,02  | 6,53  | 6,47  | 5,69  | 5,81  | 7,06  | 7,91  | 7,84  | 7,04  | 8,15  | 8,29  |

Atemfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | 0     | 1     | 3     | 5     | 7     | 9     | 11    | 15    | 20    | 30    | 45    |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n          | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     | 8     |
| $\bar{x}$  | 28,25 | 21,63 | 25,63 | 24,25 | 24,13 | 24,00 | 23,50 | 23,00 | 23,50 | 24,00 | 25,50 |
| SD         | 5,60  | 5,78  | 8,14  | 9,88  | 7,14  | 7,48  | 4,87  | 3,70  | 3,34  | 5,95  | 5,65  |
| SE         | 1,98  | 2,04  | 2,88  | 3,49  | 2,52  | 2,65  | 1,72  | 1,31  | 1,18  | 2,10  | 2,00  |

### 3.3.3. Versuchsreihe C

Die im folgenden beschriebenen und aufgezeichneten Werte stellen die Mittelwerte und Standardfehler der einzelnen Narkosephasen dar, wobei der 1-Minutenwert aus den genannten Gründen gesondert dargestellt wird.

#### 3.3.3.1. Herz- und Kreislaufparameter

Die Herzfrequenz fiel in der ersten Minute p.i. von  $110 \pm 6,46$  auf  $101,62 \pm 9,68$  Schläge/min leicht ab, um anschließend nahezu kontinuierlich auf einen Wert von  $118,84 \pm 7,61$  1/min in der Aufwachphase anzusteigen (Abb.8; Tab.6).

Das Schlagvolumen zeigte ebenfalls einen initialen Abfall von  $1,40 \pm 0,17$  auf  $1,13 \pm 0,17$  ml/kg und stellte sich in der folgenden Narkose- und Aufwachphase auf einem Wert von  $1,26 \pm 0,20$  ml/kg ein. (Abb.8; Tab.6).

Entsprechend dazu nahm das Herzminutenvolumen in der 1. Minute p.i. signifikant ab von  $145,96 \pm 14,88$  auf  $100,97 \pm 9,77$  ml/min x kg und stieg in der Aufwachphase gegenüber dem 1-Minuten-Wert wiederum signifikant auf  $142,9 \pm 17,69$  ml/min x kg (Abb.8; Tab.6).

Der systolische Blutdruck fiel initial um 13% auf  $126,71 \pm 8,59$  mm Hg und verblieb mit geringen Schwankungen auch in der Aufwachphase auf diesem

Niveau (Abb.9; Tab.7).

Mittlerer und diastolischer Blutdruck verliefen gleichsinnig mit maximalem Abfall in der ersten Minute um 6 bzw. 11% auf  $112,6 \pm 5,7$  bzw.  $95,43 \pm 4,33$  mm Hg und Werten von  $114,3 \pm 4,1$  bzw.  $110,1 \pm 8,3$  mm Hg in der Aufwachphase (Abb.9; Tab.7).

Der systemperiphere Widerstand stieg unmittelbar nach der Injektion signifikant von  $68,06 \pm 11,11$  auf  $86,19 \pm 13,05$  dyn·sec·kg·10<sup>3</sup>/cm<sup>5</sup> an und erreichte in der Aufwachphase mit  $65,37 \pm 13,84$  dyn·sec·kg·10<sup>3</sup>/cm<sup>5</sup> in etwa wieder das Ausgangsniveau (Abb.9; Tab.8).

Der pulmonale Widerstand zeigte ebenfalls einen initialen Anstieg auf einen Wert von  $16,16 \pm 5,11$  dyn·sec·kg·10<sup>3</sup>/cm<sup>5</sup> und anschließenden Abfall bis auf die Höhe des Ausgangsniveaus von  $7,61 \pm 2,11$  dyn·sec·kg·10<sup>3</sup>/cm<sup>5</sup> (Abb.10; Tab.8)

Der Pulmonalarteriendruck erreichte nach initialem Anstieg von  $15,94 \pm 1,05$  auf  $21,50 \pm 3,09$  mm Hg in der Aufwachphase wieder die Höhe des Ausgangswertes. (Abb.10; Tab.9).

Der pulmonalcapilläre Verschlußdruck fiel in der Narbosephase kontinuierlich ab, mit einem Tiefstwert von  $0,78 \pm 0,28$  mm Hg und blieb auch in der Aufwachphase deutlich unter dem Vorwert von  $4,56 \pm 1,55$  mm Hg (Abb.10; Tab.9).

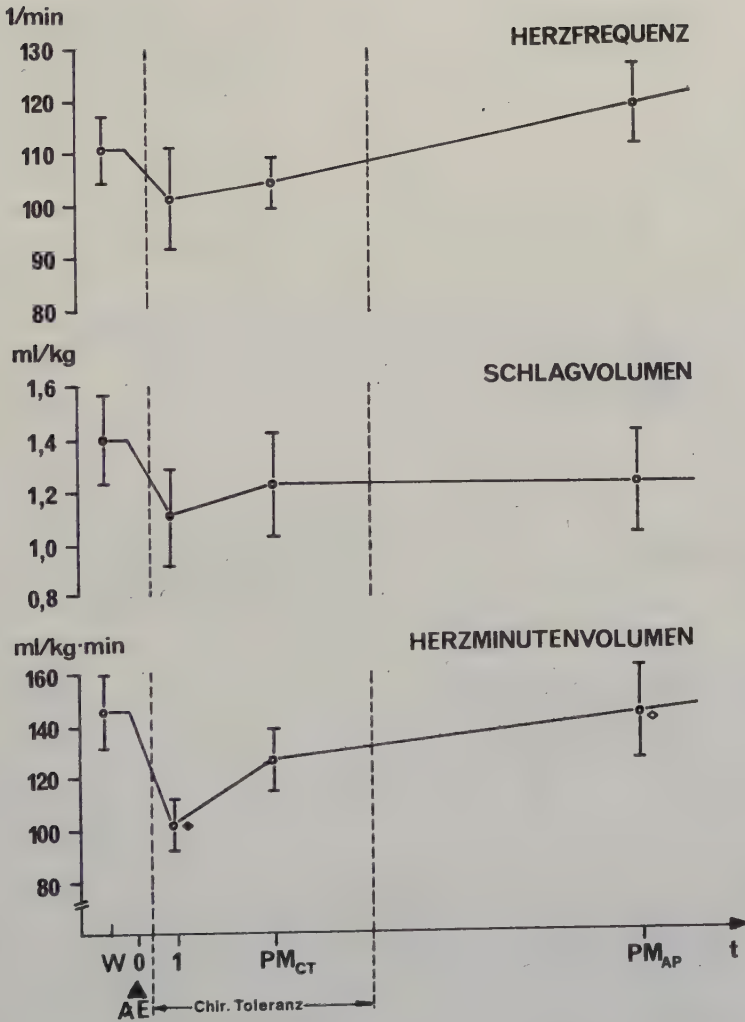


Abb.8: Herzfrequenz, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen

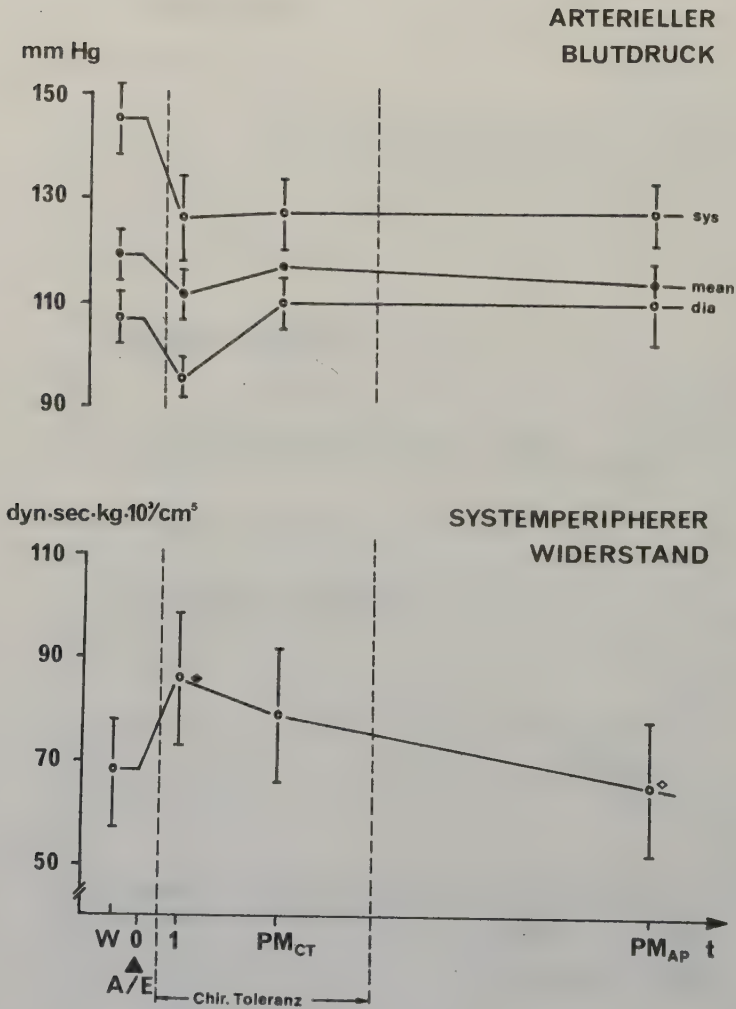


Abb. 9: Arterieller Blutdruck, Systemperipherer Widerstand

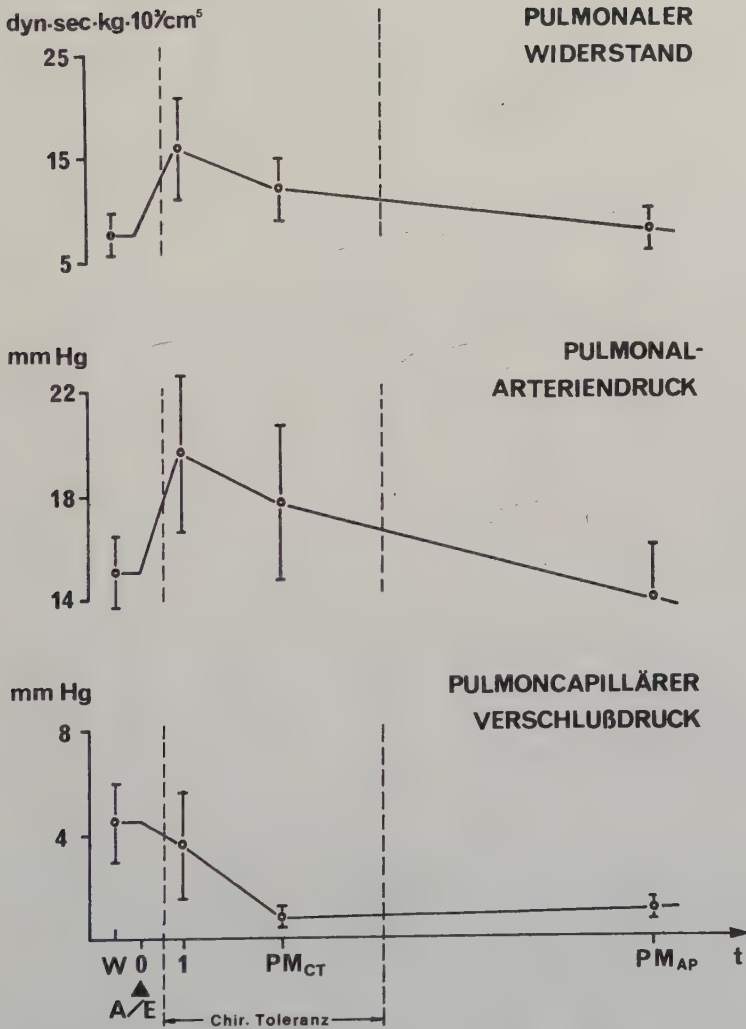


Abb. 10: Pulmonaler Widerstand, Pulmonalarteriendruck, Pulmonalcapillärer Verschußdruck

Tab. 6: zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter (HF, SV, HMV) in Versuchsreihe C

Herzfrequenz (1/min)

| t<br>(min) | VW     | 1      | 3      | 5      | PM <sub>CT</sub> | 7      | 9      | 11     | 13     | 15     | 17     | 20     | PM <sub>AP</sub> |
|------------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| n          | 8      | 8      | 8      | 8      | 8                | 7      | 6      | 7      | 8      | 6      | 4      | 4      | 8                |
| $\bar{x}$  | 110,69 | 101,62 | 103,88 | 108,88 | 103,88           | 115,00 | 118,17 | 121,14 | 111,50 | 108,50 | 127,50 | 143,00 | 118,84           |
| SD         | 18,27  | 27,39  | 18,59  | 14,94  | 13,75            | 18,67  | 14,46  | 14,19  | 16,54  | 15,78  | 38,20  | 32,54  | 21,54            |
| SE         | 6,46   | 9,68   | 6,57   | 5,28   | 4,86             | 7,06   | 5,90   | 5,37   | 5,85   | 6,44   | 19,10  | 16,27  | 7,61             |

Schlagvolumen (ml/kg)

| t<br>(min) | VW   | 1    | 3    | 5    | PM <sub>CT</sub> | 7    | 9    | 11   | 13   | 15   | 17   | 20   | PM <sub>AP</sub> |
|------------|------|------|------|------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------------------|
| n          | 7    | 7    | 6    | 5    | 7                | 7    | 5    | 5    | 4    | 6    | 4    | 4    | 7                |
| $\bar{x}$  | 1,40 | 1,13 | 1,18 | 1,05 | 1,26             | 1,15 | 0,97 | 0,92 | 1,06 | 1,46 | 1,51 | 1,11 | 1,26             |
| SD         | 0,45 | 0,44 | 0,45 | 0,32 | 0,49             | 0,52 | 0,29 | 0,30 | 0,40 | 0,65 | 0,50 | 0,07 | 0,52             |
| SE         | 0,17 | 0,17 | 0,18 | 0,14 | 0,19             | 0,20 | 0,13 | 0,13 | 0,20 | 0,26 | 0,25 | 0,04 | 0,20             |

Herzminutenvolumen (ml/kg·min)

| t<br>(min) | VW     | 1      | 3      | 5      | PM <sub>CT</sub> | 7      | 9      | 11     | 13     | 15     | 17     | 20     | PM <sub>AP</sub> |
|------------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| n          | 7      | 7      | 6      | 7      | 7                | 7      | 6      | 6      | 5      | 6      | 4      | 4      | 7                |
| $\bar{x}$  | 145,96 | 100,97 | 119,23 | 125,49 | 125,71           | 117,21 | 124,25 | 137,83 | 143,30 | 155,12 | 185,47 | 173,00 | 142,86           |
| SD         | 39,36  | 25,84  | 25,86  | 34,82  | 30,47            | 28,90  | 36,82  | 50,36  | 40,06  | 51,98  | 49,76  | 31,72  | 46,80            |
| SE         | 14,88  | 9,77   | 10,56  | 13,16  | 11,52            | 10,93  | 15,03  | 20,56  | 17,91  | 21,22  | 28,73  | 14,36  | 17,69            |

Tab. 7: zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter ( $P_{a_{sys}}, P_{a_{dia}}, P_{a_{mean}}$ ) in Versuchsreihe C

Systolischer Blutdruck (mm Hg)

| t<br>(min) | VW     | 1      | 3      | 5      | PM <sub>CT</sub> | 7      | 9      | 11     | 13     | 15     | 17     | 20     | PM <sub>AP</sub> |
|------------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| n          | 6      | 7      | 6      | 7      | 7                | 6      | 6      | 6      | 6      | 5      | 3      | 3      | 6                |
| $\bar{x}$  | 145,50 | 126,71 | 124,17 | 128,86 | 127,46           | 127,50 | 128,33 | 125,17 | 120,66 | 123,80 | 127,67 | 125,00 | 126,98           |
| SD         | 18,19  | 22,72  | 20,70  | 19,51  | 19,42            | 19,30  | 21,33  | 18,21  | 16,02  | 14,11  | 25,58  | 13,89  | 15,25            |
| SE         | 7,43   | 8,59   | 8,45   | 7,37   | 7,34             | 7,88   | 8,70   | 7,44   | 6,54   | 6,31   | 14,77  | 8,12   | 6,23             |

Diastolischer Blutdruck (mm Hg)

| t<br>(min) | VW     | 1     | 3      | 5      | PM <sub>CT</sub> | 7      | 9      | 11     | 13     | 15     | 17     | 20     | PM <sub>AP</sub> |
|------------|--------|-------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| n          | 6      | 7     | 6      | 7      | 7                | 6      | 6      | 6      | 6      | 5      | 3      | 3      | 6                |
| $\bar{x}$  | 107,17 | 95,43 | 108,83 | 110,00 | 110,33           | 105,50 | 108,67 | 114,50 | 112,50 | 103,60 | 115,00 | 111,00 | 110,15           |
| SD         | 12,70  | 11,44 | 15,48  | 14,62  | 13,98            | 14,24  | 17,05  | 26,73  | 20,48  | 18,84  | 14,73  | 23,52  | 20,41            |
| SE         | 5,19   | 4,33  | 6,32   | 5,52   | 5,28             | 5,81   | 6,96   | 10,91  | 8,36   | 8,42   | 8,51   | 13,75  | 8,33             |

Mittlerer Blutdruck (mm Hg)

| t<br>(min) | VW     | 1      | 3      | 5      | PM <sub>CT</sub> | 7      | 9      | 11     | 13     | 15     | 17     | 20     | PM <sub>AP</sub> |
|------------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| n          | 7      | 7      | 6      | 6      | 6                | 6      | 6      | 7      | 6      | 5      | 3      | 3      | 7                |
| $\bar{x}$  | 119,71 | 112,57 | 116,83 | 114,67 | 117,55           | 111,33 | 117,83 | 110,43 | 114,00 | 109,60 | 117,67 | 115,33 | 114,33           |
| SD         | 13,79  | 14,95  | 12,67  | 11,48  | 12,35            | 8,12   | 16,59  | 22,06  | 10,99  | 8,44   | 6,43   | 8,62   | 10,93            |
| SE         | 5,21   | 5,65   | 5,17   | 4,69   | 5,04             | 3,31   | 6,77   | 8,34   | 4,49   | 3,78   | 3,71   | 5,04   | 4,13             |

Tab. 8: zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter (TSP, TPR) in Versuchsreihe C

Systemperipherer Widerstand ( $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{kg} \cdot 10^3 / \text{cm}^5$ )

| t<br>(min) | VW    | 1     | 3     | 5     | PM <sub>CT</sub> | 7     | 9     | 11    | 13    | 15    | 17    | 20    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 7     | 7     | 6     | 6     | 6                | 6     | 6     | 6     | 4     | 5     | 3     | 3     | 7                |
| $\bar{x}$  | 68,06 | 86,19 | 77,25 | 74,87 | 78,93            | 77,18 | 79,43 | 68,75 | 60,85 | 59,70 | 40,90 | 44,57 | 65,37            |
| SD         | 29,39 | 34,52 | 33,74 | 27,98 | 33,69            | 25,62 | 32,03 | 45,79 | 11,12 | 28,93 | 6,84  | 9,85  | 36,67            |
| SE         | 11,11 | 13,05 | 13,77 | 11,42 | 13,75            | 10,46 | 13,08 | 18,69 | 5,57  | 12,94 | 3,95  | 5,76  | 13,86            |

Pulmonaler Widerstand ( $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{kg} \cdot 10^3 / \text{cm}^5$ )

| t<br>(min) | VW   | 1     | 3     | 5     | PM <sub>CT</sub> | 7     | 9     | 11   | 13   | 15   | 17   | 20   | PM <sub>AP</sub> |
|------------|------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------------------|
| n          | 7    | 6     | 5     | 6     | 6                | 4     | 4     | 5    | 4    | 5    | 3    | 3    | 6                |
| $\bar{x}$  | 7,61 | 16,16 | 15,61 | 10,76 | 12,08            | 13,19 | 11,53 | 8,85 | 7,89 | 5,97 | 7,21 | 9,41 | 7,92             |
| SD         | 5,59 | 12,51 | 11,08 | 6,10  | 8,14             | 5,07  | 3,22  | 4,65 | 4,15 | 3,49 | 4,32 | 0,32 | 0,19             |
| SE         | 2,11 | 5,11  | 4,95  | 2,49  | 3,33             | 2,54  | 1,61  | 2,08 | 2,08 | 1,56 | 2,49 | 0,19 | 2,10             |

Tab. 9: zeitlicher Verlauf der Herz-Kreislaufparameter ( $P_{\text{pul}}, P_{\text{cwp}}$ ) in Versuchsreihe C

Pulmonalarteriendruck (mm Hg)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 3     | 5     | PM <sub>CT</sub> | 7     | 9     | 11    | 13    | 15    | 17    | 20    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 8     | 8     | 7     | 6     | 7                | 5     | 5     | 6     | 6     | 6     | 4     | 3     | 7                |
| $\bar{x}$  | 15,94 | 21,50 | 19,00 | 16,67 | 17,71            | 16,60 | 15,40 | 13,17 | 14,83 | 12,83 | 15,00 | 19,33 | 14,09            |
| SD         | 2,96  | 8,73  | 10,79 | 6,31  | 8,20             | 4,09  | 2,97  | 3,87  | 5,27  | 5,71  | 6,48  | 5,69  | 5,65             |
| SE         | 1,05  | 3,09  | 4,08  | 2,58  | 3,10             | 1,83  | 1,33  | 1,58  | 2,15  | 2,33  | 3,24  | 3,33  | 2,14             |

Pulmonalcapillärer Verschlussdruck (mm Hg)

| t<br>(min) | VW   | 1    | 3    | 5    | PM <sub>CT</sub> | 7    | 9    | 11   | 13   | 15   | 17   | 20   | PM <sub>AP</sub> |
|------------|------|------|------|------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------------------|
| n          | 8    | 7    | 5    | 4    | 5                | 7    | 7    | 7    | 6    | 6    | 4    | 4    | 7                |
| $\bar{x}$  | 4,56 | 3,64 | 1,00 | 1,25 | 0,78             | 0,57 | 0,57 | 0,29 | 0,50 | 0,67 | 0,25 | 1,50 | 1,03             |
| SD         | 4,38 | 5,75 | 0,71 | 0,50 | 0,63             | 1,13 | 1,13 | 0,49 | 0,84 | 1,63 | 0,50 | 1,73 | 0,69             |
| SE         | 1,55 | 2,17 | 0,32 | 0,25 | 0,28             | 0,43 | 0,43 | 0,18 | 0,34 | 0,67 | 0,25 | 0,87 | 0,26             |

### 3.3.3.2. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Der arterielle  $O_2$ -Partialdruck zeigte im Toleranzstadium einen signifikanten Abfall von  $77,56 \pm 1,19$  über  $54,20 \pm 6,51$  mm Hg in der 1. Minute p.i. bis auf den Tiefstwert von  $41,50 \pm 3,20$  mm Hg und blieb auch in der Aufwachphase mit einem Phasenmittelwert von  $49,50 \pm 4,13$  mm Hg deutlich unter dem Vorwert (Abb.11; Tab.10). Die Absolutwerte zur 20. und 25. Minute lagen dagegen bereits wieder bei  $57,13 \pm 6,19$  bzw.  $57,29 \pm 4,83$  mm Hg (Tab.10).

Vergleicht man den Verlauf des arteriellen  $O_2$ -Partialdruckes in Abhängigkeit von der Anzahl der Applikationen, die in einem Teil der Fälle innerhalb von 4 - 5 Stunden erfolgten, so wird deutlich, daß die Atemdepression bei den Erstinjektionen zwar schneller einsetzt und einen gravierenderen Verlauf nimmt, daß der  $PO_2$  aber bereits nach 25 Minuten nahezu wieder das Ausgangsniveau erreicht hat. Dagegen verläuft die  $O_2$ -Partialdruck-Kurve bei den Zweit- und Drittinjektionen zwar etwas flacher, bleibt jedoch auch in Aufwachphase mit einem 25-Minutenwert von  $51,80 \pm 4,65$  mm Hg weit unter dem Ausgangsniveau (Abb.15; Tab.19).

Der venöse  $O_2$ -Partialdruck schwankte dagegen nur geringfügig mit einem leichten Anstieg von  $33,50 \pm 2,39$  auf  $37,00 \pm 3,52$  mm Hg innerhalb der 1. Minute p.i. und blieb in der Folgezeit mit einem Wert von  $36,95 \pm 2,22$  mm Hg gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöht (Abb.11; Tab.10).

Arterieller und venöser CO<sub>2</sub>-Partialdruck zeigten insgesamt gesehen nur geringe Veränderungen, ausgehend von  $30,84 \pm 1,21$  mm Hg bzw.  $35,34 \pm 1,90$  mm Hg, zwischenzeitlichem Anstieg um 20 bzw. 17% und gegenüber den Vorwerten leicht erhöhten Endwerten von  $35,20 \pm 1,31$  mm Hg bzw.  $37,64 \pm 0,95$  mm Hg (Abb.11; Tab.11).

Arterieller und venöser pH-Wert fielen im Toleranzstadium gegenüber den Vorwerten von  $7,470 \pm 0,019$  bzw.  $7,415 \pm 0,020$  signifikant ab auf  $7,402 \pm 0,019$  bzw.  $7,375 \pm 0,014$  und blieben auch in der Aufwachphase deutlich erniedrigt (Abb.12; Tab.12).

Arterielles und venöses Standard-Bikarbonat bewegten sich in engen Grenzen um die Ausgangswerte von  $21,30 \pm 0,83$  mMol/l bzw.  $21,66 \pm 0,85$  mMol/l mit leichtem Anstieg in der 1. Minute p.i. um  $0,76$  bzw.  $0,53$  mMol/l und anschließendem Abfall auf  $21,69 \pm 0,51$  bzw.  $21,52 \pm 0,83$  mMol/l in der Aufwachphase (Abb.12; Tab.13).

Dazu gegensinnig war der Verlauf des arteriellen und venösen Base Excess mit ebenfalls nur geringfügigen Schwankungen. Im Toleranzstadium war ein leichter Abfall um maximal  $1,01$  bzw.  $0,94$  mMol/l auf  $-0,95 \pm 1,22$  bzw.  $-1,76 \pm 1,64$  mMol/l zu verzeichnen. In der Aufwachphase stieg der arterielle Base Excess auf einen Endwert von  $-0,64 \pm 0,85$  mMol/l während der venöse weiter abfiel auf  $-1,17 \pm 1,03$  mMol/l (Abb.12; Tab.14).

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz fiel in der Narkosephase um 26% auf  $2,59 \pm 0,52$  ml  $O_2$ /100 ml Blut und in der folgenden Aufwachphase um weitere 3% auf  $2,22 \pm 0,29$  ml  $O_2$ /100 ml Blut (Abb.13; Tab.15).

Die pulmonale Shunt-Fraktion stieg in der Narkosephase weit über den Ausgangswert von  $0,239 \pm 0,026$  auf  $0,531 \pm 0,061$  signifikant an und blieb auch in der Aufwachphase verglichen mit dem Vorwert signifikant erhöht (Abb.13; Tab.15).

Der arterielle Oxyhämoglobingehalt fiel im Toleranzstadium um 15% von  $94,13 \pm 0,55$  % auf  $80,51 \pm 3,63$  % signifikant ab und blieb mit  $87,28 \pm 2,37$  % in der Aufwachphase deutlich unter dem Ausgangsniveau. Parallel dazu fiel der venöse Oxyhämoglobingehalt in der Narkosephase kontinuierlich um 15% auf  $63,67 \pm 5,75$  % und erreichte in der Aufwachphase einen Wert von  $69,91 \pm 3,38$  % (Abb.13; Tab.16).

Der arterielle Hb-Gehalt sank von einem Ausgangswert von  $10,06 \pm 0,28$  g% auf  $9,58 \pm 0,41$  g% in der Aufwachphase kontinuierlich ab. Dagegen erreichte der venöse Hb-Gehalt nach initialem Abfall um 0,4 g% wieder die Höhe des Vorwertes von  $9,54 \pm 0,43$  g% (Abb.14; Tab.17).

#### 3.3.3.3. Körpertemperatur

Die Änderungen der Körpertemperatur waren insgesamt gesehen minimal. Die Körpertemperatur fiel von  $39,75 \pm 0,42$  °C in der Narkosephase kontinuierlich ab und blieb mit einem Endwert von  $39,52 \pm 0,44$  °C unter dem ursprünglichen Niveau (Abb.14; Tab.18).

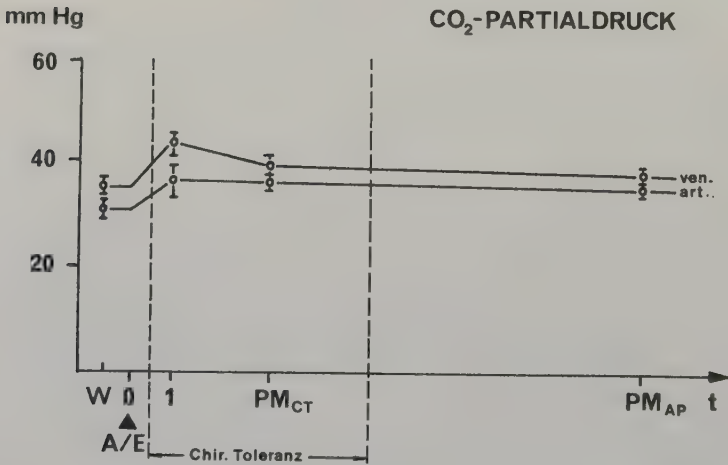
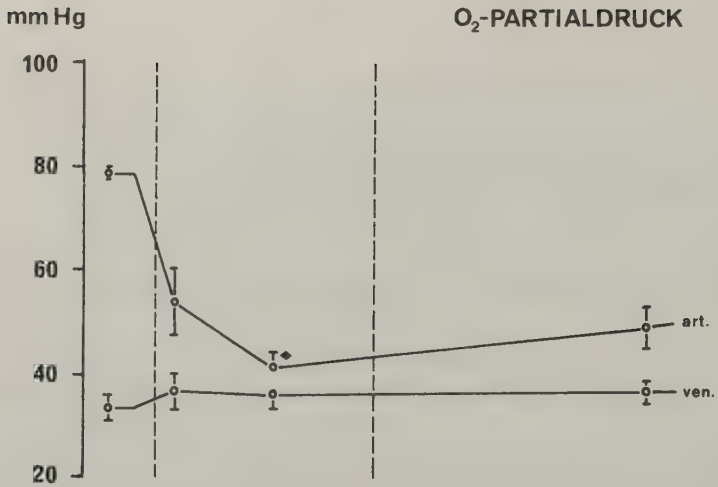


Abb. 11: O<sub>2</sub>-Partialdruck, CO<sub>2</sub>-Partialdruck

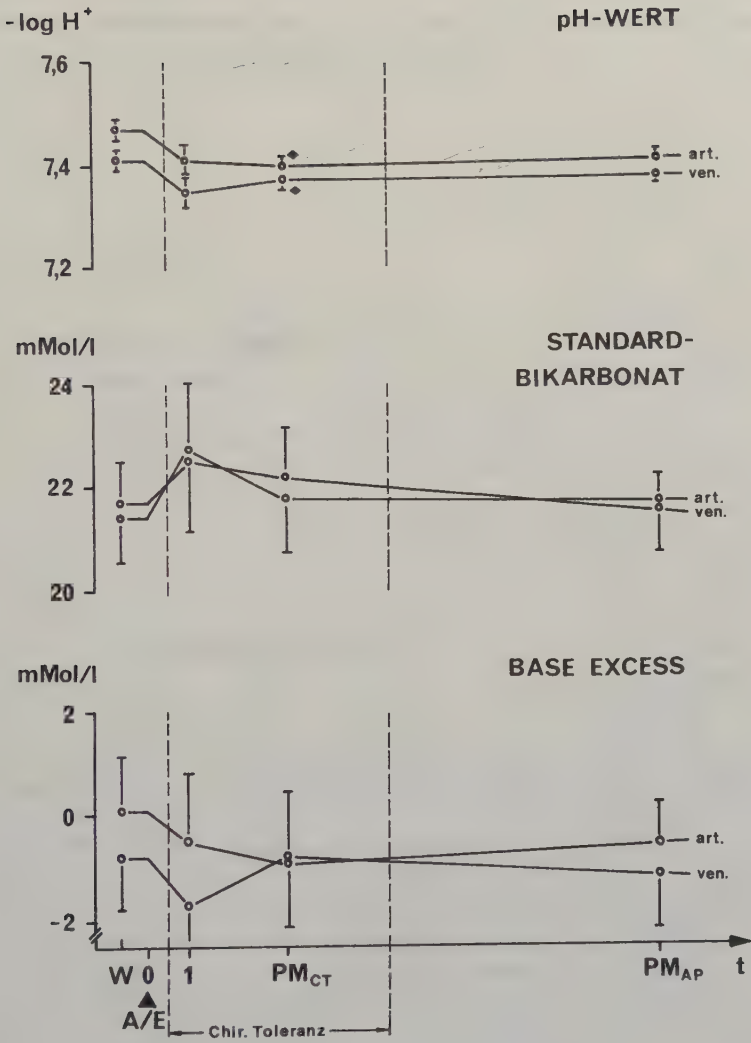


Abb. 12: Säure-Basen-Parameter

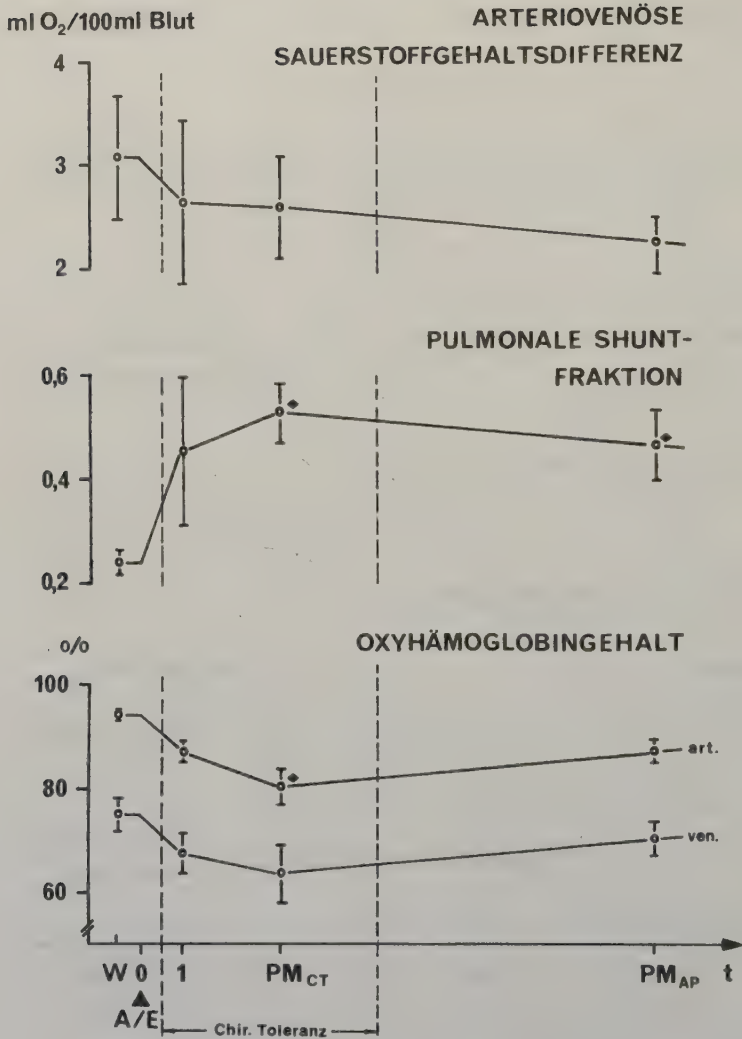


Abb. 13: Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz,  
Pulmonale Shunt-Fraktion, Oxyhämoglobingehalt

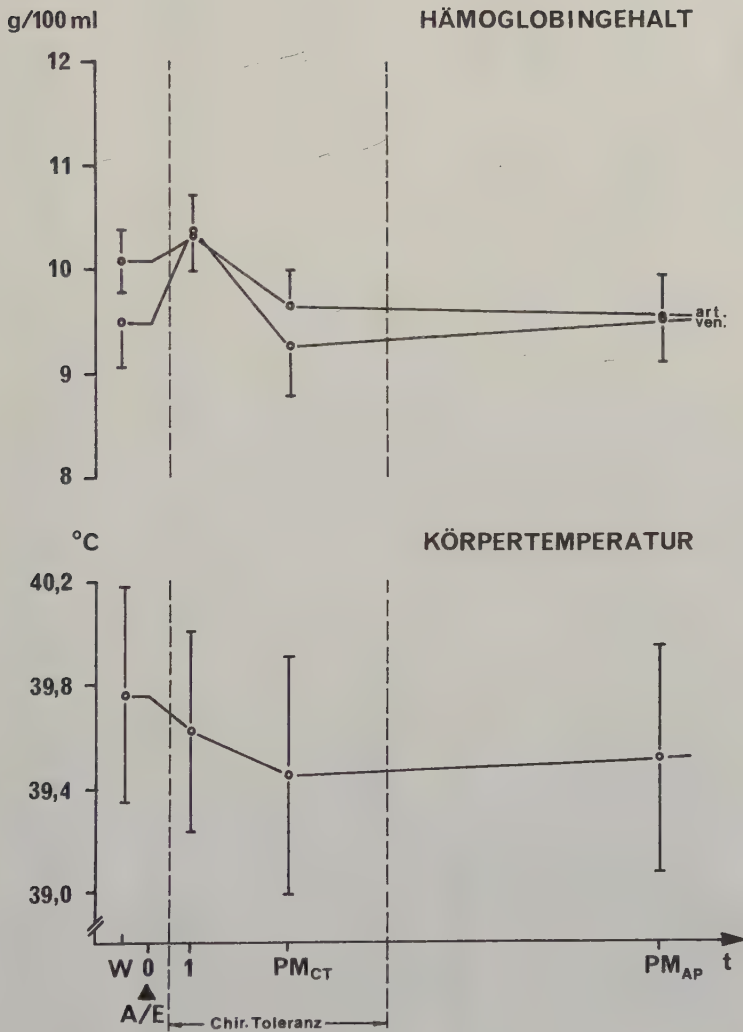


Abb.14: Hämoglobingehalt des Blutes  
Körpertemperatur

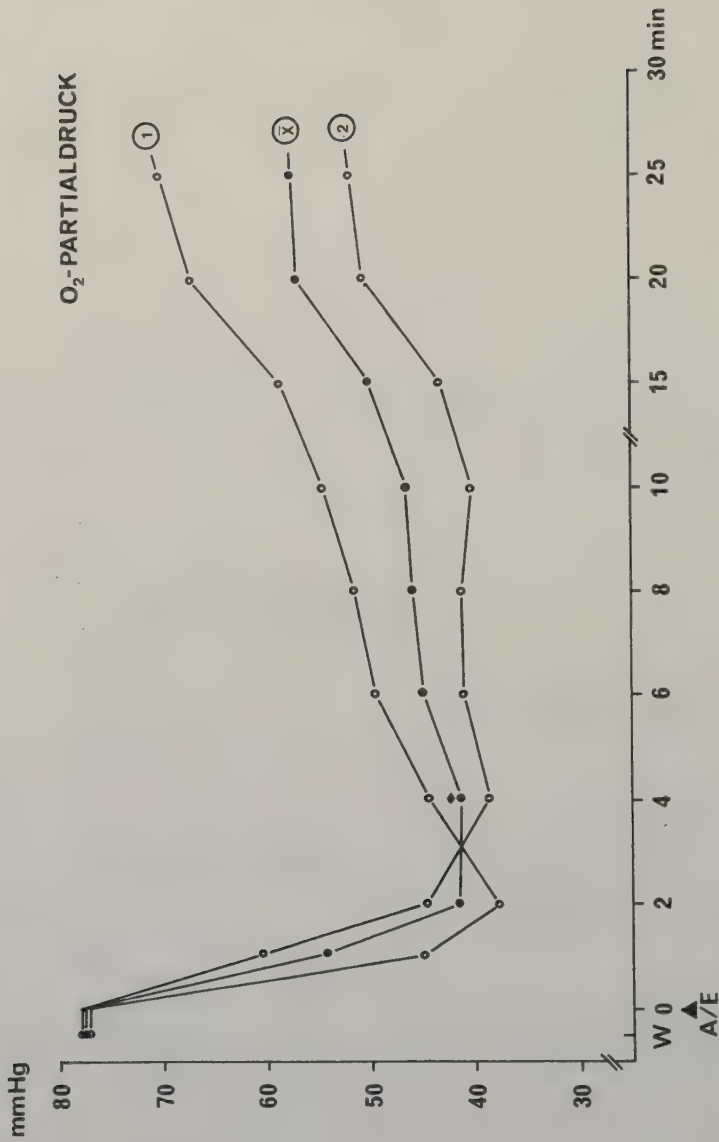


Abb. 15: zeitlicher Verlauf des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdrucks - Vergleich zwischen Erstinjektionen (1) und Zweit- bzw. Drittinjektionen (2); x = Gesamtverlauf

Tab. 10: zeitlicher Verlauf der Atemparameter ( $PO_2a$ ,  $PO_2v$ ) in Versuchsreihe C

$O_2$ -Partialdruck arteriell (mm Hg)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 9     | 5     | 9     | 9     | 9     | 9                | 9     | 9     | 9     | 8     | 7     | 9                |
| $\bar{x}$  | 77,56 | 54,20 | 41,56 | 41,22 | 45,00 | 41,50            | 45,89 | 46,56 | 50,11 | 57,13 | 57,29 | 49,50            |
| SD         | 3,58  | 14,55 | 11,83 | 10,87 | 9,95  | 9,60             | 10,01 | 10,10 | 13,99 | 17,50 | 12,78 | 12,40            |
| SE         | 1,19  | 6,51  | 3,94  | 3,62  | 3,32  | 3,20             | 3,34  | 3,37  | 4,67  | 6,19  | 4,83  | 4,13             |

95

$O_2$ -Partialdruck venös (mm Hg)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 9     | 10    | 8     | 6     | 10               |
| $\bar{x}$  | 33,50 | 37,00 | 30,70 | 30,40 | 34,40 | 35,80            | 34,00 | 34,11 | 31,30 | 34,88 | 34,67 | 36,95            |
| SD         | 7,56  | 7,87  | 9,82  | 12,01 | 10,50 | 9,00             | 10,97 | 9,45  | 7,36  | 14,19 | 11,43 | 7,02             |
| SE         | 2,39  | 3,52  | 3,11  | 3,80  | 3,32  | 2,84             | 3,47  | 3,15  | 2,33  | 5,02  | 4,67  | 2,22             |

Tab. 11: zeitlicher Verlauf der Atemparameter ( $\text{PCO}_2\text{a}$ ,  $\text{PCO}_2\text{v}$ ) in Versuchsreihe C

$\text{CO}_2$ -Partialdruck arteriell (mm Hg)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | $\text{PM}_{\text{CT}}$ | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | $\text{PM}_{\text{AP}}$ |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10                      | 10    | 10    | 10    | 9     | 7     | 10                      |
| $\bar{x}$  | 30,84 | 37,34 | 36,42 | 37,77 | 36,65 | 36,93                   | 35,09 | 34,67 | 36,33 | 34,66 | 34,89 | 35,20                   |
| SD         | 3,82  | 5,15  | 4,84  | 5,04  | 3,74  | 4,28                    | 3,47  | 4,04  | 7,46  | 4,56  | 5,29  | 4,16                    |
| SE         | 1,21  | 2,30  | 1,53  | 1,60  | 1,18  | 1,35                    | 1,10  | 1,28  | 2,36  | 1,52  | 1,99  | 1,31                    |

$\text{CO}_2$ -Partialdruck venös (mm Hg)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | $\text{PM}_{\text{CT}}$ | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | $\text{PM}_{\text{AP}}$ |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10                      | 9     | 10    | 10    | 8     | 6     | 10                      |
| $\bar{x}$  | 35,34 | 42,98 | 38,54 | 40,26 | 38,63 | 39,46                   | 37,18 | 37,10 | 36,97 | 39,06 | 40,50 | 37,64                   |
| SD         | 6,00  | 7,02  | 5,27  | 5,03  | 4,76  | 4,60                    | 3,34  | 2,88  | 4,05  | 3,03  | 1,82  | 3,00                    |
| SE         | 1,90  | 3,14  | 1,67  | 1,59  | 1,50  | 1,45                    | 1,11  | 0,91  | 1,28  | 1,07  | 0,74  | 0,95                    |

Tab. 12: zeitlicher Verlauf der Atemparameter ( $pH_a$ ,  $pH_v$ ) in Versuchsreihe C

pH-Wert arteriell ( $-\log H^+$ )

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 10    | 10    | 8     | 7     | 10               |
| $\bar{x}$  | 7,470 | 7,413 | 7,412 | 7,394 | 7,392 | 7,402            | 7,408 | 7,427 | 7,419 | 7,425 | 7,412 | 7,412            |
| SD         | 0,059 | 0,053 | 0,044 | 0,072 | 0,064 | 0,061            | 0,054 | 0,052 | 0,095 | 0,071 | 0,057 | 0,068            |
| SE         | 0,019 | 0,024 | 0,014 | 0,023 | 0,020 | 0,019            | 0,017 | 0,017 | 0,030 | 0,025 | 0,022 | 0,021            |

pH-Wert venös ( $-\log H^+$ )

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 9     | 10    | 8     | 6     | 10               |
| $\bar{x}$  | 7,415 | 7,348 | 7,383 | 7,371 | 7,378 | 7,375            | 7,383 | 7,381 | 7,393 | 7,383 | 7,367 | 7,383            |
| SD         | 0,064 | 0,075 | 0,069 | 0,058 | 0,047 | 0,045            | 0,048 | 0,045 | 0,049 | 0,043 | 0,038 | 0,045            |
| SE         | 0,020 | 0,033 | 0,022 | 0,018 | 0,015 | 0,014            | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,015 | 0,014            |

Tab. 13: zeitlicher Verlauf der Atemparameter ( $\text{HCO}_3^-$  a,  $\text{HCO}_3^-$  v) in Versuchsreihe C

Standard-Bikarbonat arteriell (mMol/l)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 10    | 10    | 9     | 7     | 10               |
| $\bar{x}$  | 21,39 | 22,70 | 22,01 | 22,21 | 20,89 | 21,85            | 21,31 | 21,80 | 22,10 | 21,41 | 21,51 | 21,69            |
| SD         | 2,63  | 2,88  | 2,49  | 3,87  | 3,08  | 3,00             | 2,26  | 2,30  | 1,67  | 1,40  | 0,97  | 1,61             |
| SE         | 0,83  | 1,29  | 0,79  | 1,22  | 0,97  | 0,94             | 0,71  | 0,73  | 0,53  | 0,47  | 0,37  | 0,51             |

Standard-Bikarbonat venös (mMol/l)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 9     | 10    | 8     | 6     | 10               |
| $\bar{x}$  | 21,66 | 22,48 | 22,06 | 22,68 | 21,69 | 22,12            | 21,41 | 20,98 | 21,44 | 22,21 | 21,95 | 21,52            |
| SD         | 2,70  | 3,08  | 3,80  | 3,47  | 3,29  | 3,24             | 3,01  | 2,68  | 2,66  | 1,78  | 1,92  | 2,65             |
| SE         | 0,85  | 1,38  | 1,20  | 1,10  | 1,04  | 1,02             | 0,95  | 0,89  | 0,84  | 0,63  | 0,78  | 0,83             |

Tab. 14: zeitlicher Verlauf der Atemparameter (BE a, BE v) in Versuchsreihe C

Base Excess arteriell (mMol/l)

| t<br>(min) | VW   | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10   | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 10    | 10    | 9     | 8     | 10               |
| $\bar{x}$  | 0,06 | -0,52 | -0,55 | -0,70 | -2,21 | -0,95            | -1,19 | -0,44 | -0,38 | -1,04 | -1,63 | -0,64            |
| SD         | 3,27 | 3,00  | 2,62  | 4,57  | 4,61  | 3,88             | 3,17  | 2,84  | 3,25  | 2,68  | 2,05  | 2,70             |
| SE         | 1,04 | 1,34  | 0,83  | 1,44  | 1,46  | 1,22             | 1,00  | 0,90  | 1,03  | 0,89  | 0,73  | 0,85             |

Base Excess venös (mMol/l)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 10    | 5     | 10    | 10    | 10    | 10               | 10    | 9     | 10    | 8     | 6     | 10               |
| $\bar{x}$  | -0,82 | -1,76 | -0,73 | -0,35 | -1,39 | -0,82            | -1,48 | -1,87 | -1,13 | -0,83 | -1,47 | -1,17            |
| SD         | 3,23  | 3,66  | 4,49  | 3,82  | 3,49  | 3,79             | 3,59  | 3,18  | 3,14  | 2,64  | 2,37  | 3,28             |
| SE         | 1,02  | 1,64  | 1,42  | 1,21  | 1,10  | 1,20             | 1,13  | 1,06  | 0,99  | 0,93  | 0,97  | 1,03             |

Tab. 15: zeitlicher Verlauf der Atemparameter (AVDO<sub>2</sub>, Shunt) in Versuchsreihe C

Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (ml O<sub>2</sub>/100 ml Blut)

| t<br>(min) | VW   | 1    | 2    | 4    | 6    | PM <sub>CT</sub> | 8    | 10   | 15   | 20   | 25   | PM <sub>AP</sub> |
|------------|------|------|------|------|------|------------------|------|------|------|------|------|------------------|
| n          | 9    | 5    | 9    | 9    | 9    | 9                | 9    | 9    | 8    | 6    | 6    | 9                |
| $\bar{x}$  | 3,07 | 2,63 | 2,64 | 2,69 | 2,02 | 2,59             | 2,01 | 1,65 | 2,18 | 2,15 | 2,94 | 2,22             |
| SD         | 1,79 | 1,83 | 2,27 | 1,73 | 1,29 | 1,56             | 1,26 | 1,37 | 1,23 | 1,21 | 1,59 | 0,86             |
| SE         | 0,60 | 0,82 | 0,76 | 0,58 | 0,43 | 0,52             | 0,42 | 0,46 | 0,44 | 0,49 | 0,65 | 0,29             |

Pulmonale Shunt-Fraktion

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 9     | 5     | 9     | 9     | 9     | 9                | 9     | 9     | 9     | 6     | 6     | 9                |
| $\bar{x}$  | 0,239 | 0,450 | 0,587 | 0,526 | 0,512 | 0,531            | 0,519 | 0,542 | 0,466 | 0,460 | 0,376 | 0,460            |
| SD         | 0,077 | 0,329 | 0,288 | 0,171 | 0,187 | 0,184            | 0,246 | 0,261 | 0,269 | 0,276 | 0,231 | 0,201            |
| SE         | 0,026 | 0,147 | 0,096 | 0,057 | 0,062 | 0,061            | 0,082 | 0,087 | 0,090 | 0,113 | 0,094 | 0,067            |

Tab. 16: zeitlicher Verlauf der Atemparameter ( $\text{HbO}_2\text{a}$ ,  $\text{HbO}_2\text{v}$ ) in Versuchsreihe C

Oxyhämoglobingehalt arteriell (%)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 9     | 5     | 9     | 9     | 9     | 9                | 9     | 9     | 9     | 8     | 6     | 9                |
| $\bar{x}$  | 94,13 | 87,32 | 79,19 | 79,70 | 83,96 | 80,51            | 84,90 | 85,99 | 87,04 | 88,85 | 90,13 | 87,28            |
| SD         | 1,66  | 4,61  | 14,32 | 13,88 | 9,44  | 10,90            | 8,27  | 7,84  | 9,48  | 7,64  | 5,24  | 7,13             |
| SE         | 0,55  | 2,06  | 4,77  | 4,63  | 3,15  | 3,63             | 2,76  | 2,61  | 3,16  | 2,70  | 2,14  | 2,37             |

Oxyhämoglobingehalt venös (%)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 9     | 5     | 9     | 9     | 9     | 9                | 9     | 9     | 9     | 6     | 6     | 9                |
| $\bar{x}$  | 75,02 | 67,62 | 63,64 | 61,54 | 68,20 | 63,57            | 69,53 | 71,46 | 69,33 | 71,17 | 68,43 | 69,91            |
| SD         | 9,07  | 8,61  | 15,31 | 20,39 | 15,47 | 17,26            | 12,46 | 11,37 | 11,19 | 15,61 | 14,34 | 10,15            |
| SE         | 3,02  | 3,85  | 5,10  | 6,80  | 5,16  | 5,75             | 4,16  | 3,79  | 3,73  | 6,37  | 5,86  | 3,38             |

Tab. 17: zeitlicher Verlauf der Blutparameter (Hba, Hbv) in Versuchsreihe C

Hämoglobingehalt arteriell (g/100 ml)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2    | 4    | 6    | PM <sub>CT</sub> | 8    | 10   | 15   | 20   | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|------|------|------|------------------|------|------|------|------|-------|------------------|
| n          | 9     | 5     | 9    | 9    | 9    | 9                | 9    | 9    | 9    | 8    | 7     | 9                |
| $\bar{x}$  | 10,08 | 10,34 | 9,72 | 9,67 | 9,48 | 9,66             | 9,53 | 9,41 | 9,56 | 9,89 | 10,10 | 9,58             |
| SD         | 0,83  | 0,78  | 1,02 | 1,10 | 1,17 | 1,03             | 1,12 | 1,21 | 1,28 | 1,39 | 1,25  | 1,24             |
| SE         | 0,28  | 0,35  | 0,34 | 0,37 | 0,39 | 0,34             | 0,37 | 0,40 | 0,43 | 0,49 | 0,47  | 0,41             |

Hämoglobingehalt venös (g/100 ml)

| t<br>(min) | VW   | 1     | 2    | 4    | 6    | PM <sub>CT</sub> | 8    | 10   | 15   | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|------|-------|------|------|------|------------------|------|------|------|-------|-------|------------------|
| n          | 9    | 5     | 9    | 9    | 9    | 9                | 9    | 9    | 8    | 7     | 6     | 9                |
| $\bar{x}$  | 9,49 | 10,38 | 9,16 | 9,29 | 9,42 | 9,26             | 9,40 | 9,32 | 9,70 | 10,16 | 10,42 | 9,54             |
| SD         | 1,32 | 0,71  | 1,63 | 1,58 | 1,37 | 1,54             | 1,31 | 1,38 | 1,38 | 1,22  | 0,58  | 1,29             |
| SE         | 0,44 | 0,32  | 0,54 | 0,53 | 0,46 | 0,51             | 0,44 | 0,46 | 0,49 | 0,46  | 0,24  | 0,43             |

Tab. 18: zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur ( $^{\circ}\text{C}$ ) in Versuchsreihe C

| t<br>(min) | VW    | 1     | 3     | 5     | PM <sub>CT</sub> | 7     | 9     | 11    | 13    | 15    | 17    | 20    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 6     | 6     | 6     | 6     | 6                | 6     | 6     | 6     | 6     | 5     | 3     | 3     | 6                |
| $\bar{x}$  | 39,75 | 39,62 | 39,55 | 39,43 | 39,45            | 39,45 | 39,25 | 39,33 | 39,32 | 39,54 | 40,37 | 40,40 | 39,52            |
| SD         | 1,04  | 0,95  | 1,07  | 1,05  | 0,95             | 1,04  | 1,21  | 1,09  | 1,01  | 1,15  | 1,07  | 1,02  | 1,08             |
| SE         | 0,42  | 0,39  | 0,44  | 0,43  | 0,46             | 0,42  | 0,50  | 0,44  | 0,41  | 0,51  | 0,63  | 0,60  | 0,44             |

Tab. 19: zeitlicher Verlauf des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruckes - Vergleich zwischen Erst-  
injektionen und Zweit- bzw. Drittinjektionen

Erstinjektionen (1)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 4     | 2     | 4     | 4     | 4     | 4                | 4     | 4     | 4     | 3     | 3     | 4                |
| $\bar{x}$  | 77,25 | 45,00 | 37,75 | 44,50 | 49,75 | 44,13            | 51,50 | 54,50 | 58,75 | 67,33 | 70,33 | 58,23            |
| SD         | 4,27  | 8,49  | 2,36  | 9,88  | 6,80  | 8,15             | 9,15  | 8,74  | 7,89  | 4,73  | 3,22  | 8,15             |
| SE         | 2,14  | 6,02  | 1,18  | 4,94  | 3,40  | 4,07             | 4,57  | 4,37  | 3,95  | 2,73  | 1,86  | 4,84             |

Zweit- und Drittinjektionen (2)

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 5     | 3     | 5     | 5     | 5     | 5                | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5                |
| $\bar{x}$  | 77,80 | 60,33 | 44,60 | 38,60 | 41,20 | 41,42            | 41,40 | 40,20 | 43,20 | 50,40 | 51,80 | 45,14            |
| SD         | 3,42  | 15,69 | 15,81 | 11,99 | 11,08 | 11,23            | 8,99  | 5,76  | 14,52 | 19,23 | 10,43 | 11,57            |
| SE         | 1,53  | 9,06  | 7,06  | 5,35  | 4,95  | 5,16             | 4,01  | 2,57  | 6,48  | 8,58  | 4,65  | 5,16             |

Gesamtverlauf ( $\bar{x}$ )

| t<br>(min) | VW    | 1     | 2     | 4     | 6     | PM <sub>CT</sub> | 8     | 10    | 15    | 20    | 25    | PM <sub>AP</sub> |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| n          | 9     | 5     | 9     | 9     | 9     | 9                | 9     | 9     | 9     | 8     | 7     | 9                |
| $\bar{x}$  | 77,56 | 54,20 | 41,56 | 41,22 | 45,00 | 41,50            | 45,89 | 46,56 | 50,11 | 57,13 | 57,29 | 49,50            |
| SD         | 3,58  | 14,55 | 11,83 | 10,87 | 9,95  | 9,60             | 10,01 | 10,10 | 13,99 | 17,50 | 12,78 | 12,40            |
| SE         | 1,19  | 6,51  | 3,94  | 4,62  | 3,32  | 3,20             | 3,34  | 3,37  | 4,67  | 6,19  | 4,83  | 4,13             |

#### 4. DISKUSSION

##### 4.1. Dosis-Wirkungs-Beziehung

In Anlehnung an Dosierungsangaben aus der Literatur (11, 16, 69, 84, 123) und die beim Hund eingesetzte Dosierung von Alfentanil und Etomidat (119), wurde ein Dosierungsschema aufgestellt und die klinischen Wirkungen der verschiedenen Dosisstufen miteinander verglichen.

Die niedrigste mittlere Dosierung, die bei Schaf und Ziege zuverlässig zu einer chirurgischen Toleranz, d.h. einem operationstüchtigen und intubationsfähigen Stadium führt, lag nach den eigenen Untersuchungen bei 18 µg/kg Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat. Mit einer Dosis von 15 µg/kg Alfentanil bzw. 1,0 mg/kg Etomidat wurde dagegen nur bei 2 von 8 Ziegen ein Toleranzstadium erreicht.

Eine Erhöhung der Dosierung auf 21 µg/kg Alfentanil und 1,4 mg/kg Etomidat ergab bei allen Tieren eine vollständige Analgesie, die Dauer der chirurgischen Toleranz sowie der Aufwach- und Rekonvaleszenzzeit war jedoch verglichen mit den genannten niedrigeren Dosisstufen nur unwesentlich verlängert. Zugleich traten aber in verstärktem Maß die atemdepressiven Wirkungen der Narkose in den Vordergrund, was mit Untersuchungen von Brown et al. (11) und de Castro et al. (16) übereinstimmt, nach denen das Ausmaß der Atemdepression in erster Linie von der verabreichten Dosis abhängt.

Durch Steigerung der Dosierung lässt sich damit zwar die Narkose vertiefen, während sich die Narkosedauer insgesamt gesehen nur geringfügig verändert.

Niemegeers (97) erzielte im Tail-Withdrawal-Test bei der Ratte durch Verdopplung der niedrigsten  $ED_{50}$  eine 11-minütige Analgesie, durch Vervierfachen der  $ED_{50}$  aber nur eine Analgesiedauer von 17 Minuten.

Daraus ergibt sich für Alfentanil und nach den eigenen Untersuchungen auch für die Kombination mit Etomidat, eine nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, im Gegensatz zur alleinigen Verabreichung von Etomidat (70). Vergleichbare Ergebnisse erbrachten auch die Untersuchungen mit Alfentanil/Etomidat beim Hund (119).

Damit liegt die für Schaf und Ziege ermittelte mittlere Dosierung von 18  $\mu\text{g/kg}$  Alfentanil bzw. 1,2 mg/kg Etomidat mit einer individuellen Schwankungsbreite von  $\pm 3 \mu\text{g/kg}$  Alfentanil und 0,2 mg/kg Etomidat zwischen der für den Hund empfohlenen Dosierung (119) und der beim Kalb eingesetzten Dosis (86), bei vergleichbarer Dauer der Toleranzphase.

Nach den eigenen Untersuchungen reagieren dabei ältere (6 und 7 Jahre) und schwerere Tiere etwas empfindlicher als jüngere (2 - 4 Jahre) und leichtere Tiere, vor allem im Hinblick auf die atemdepressiven Wirkungen.

#### 4.2. Klinische Beobachtungen zur Kombination Alfentanil/Etomidat bei Schaf und Ziege

Mit der angegebenen mittleren Dosierung ließ sich bei Schaf und Ziege eine Narkose mit tiefer Sedation, ausgeprägter Muskelrelaxation und einer chirurgischen Toleranz von durchschnittlich 6 Minuten aufrechterhalten, gefolgt von einer kurzen und problemlosen Aufwachphase.

Während bei der Dosierung von 18 µg/kg Alfentanil bzw. 1,2 mg/kg Etomidat in 9 von 10 Fällen eine chirurgische Toleranz eintrat, erlosch der Lidreflex nur in 8 Fällen für durchschnittlich 4 1/2 Minuten, so daß der Ausfall des Reflexes zwar als sicheres Zeichen für das gleichzeitige Bestehen einer Toleranz gewertet werden konnte, das Vorhandensein des Reflexes aber nicht unbedingt auf eine unzureichende Narkosetiefe schließen ließ.

Einschränkend muß gesagt werden, daß hinsichtlich der Reflexaktivität sicher relativ große individuelle Unterschiede bestehen (vgl. Abb.3, S.65) und andererseits die Übergänge zwischen Reflexlosigkeit und der vollen Größe des Reflexes fließend waren.

Nach Bedarf ließ sich die Narkose beim Schaf jederzeit durch Nachinjektionen von 1/4 - 1/3 der Initialdosis, etwa alle 3 - 4 Minuten, verlängern.

Aufgrund der großen Metabolisierungsrate und der annähernd gleichen Halbwertszeit von Alfentanil (97, 116) und Etomidat (53, 54, 115) ergibt sich daraus eine relativ gute Steuerbarkeit der Narkose, was in gleichem

Maße auch für die Etomidat-Infusionsanästhesie in Verbindung mit einer Sauerstoff/Lachgasinhalation gilt (57, 58), wie sie sich auch beim Schwein (28, 49) zu bewähren scheint.

Der, im Gegensatz zur Ziege, beim Schaf regelmäßig zu beobachtende Anstieg der Herzfrequenz im Anschluß an die Injektion ist sicher auch in Abhängigkeit zum Vorwert zu sehen, der beim Schaf um durchschnittlich 25 Schläge/min niedriger lag, was für einen erhöhten Vagotonus in der Wachphase spricht, zumal die Tiere 10 Minuten vor der Narkoseeinleitung mit Azaperon in subklinischen Dosen (0,25 mg/kg) prämediziert wurden. Das unterschiedliche Verhalten wäre demnach in Abhängigkeit von der Reaktionslage im Wachzustand als individuell mehr sympathisch bzw. mehr parasympathisch betonte Stimulation zu werten, da auch bei der Ziege im Einzelfall bei niedriger Herzfrequenz in der Wachphase eher ein initialer Anstieg zu beobachten war.

Herz- und Atemfrequenz zeigten beim Schaf, mit Ausnahme einer leichten Steigerung der Herzfrequenz nach Übernahme in Lachgas/Sauerstoffinhalation, über die gesamte Dauer der Narkose einen konstanten Verlauf.

Die beim Schaf in unterschiedlicher Frequenz auftretenden Muskelzuckungen nach der Injektion werden auch beim Menschen (30, 60, 107) und beim Kaninchen (6) beschrieben und sind auf die Wirkung von Etomidat zurückzuführen. Diese Erscheinungen wurden bei der Ziege nur bei alleiniger Verabreichung von Etomidat

in einem Fall beobachtet, nicht aber in der Kombination mit Alfentanil. Die Ursache für diese unterschiedlichen Reaktionen könnte in der schnelleren Verabreichung der Injektionslösungen und damit der schnelleren Überwindung des zweiten Narkosestadiums bei der Ziege liegen.

Die Häufigkeit des Auftretens dieser Myoklonien konnte durch die Prämedikation von Azaperon in subklinischen Dosen (0,25 mg/kg), 10 Minuten vor der Narkoseeinleitung verabreicht, sowohl beim Hund als auch beim Kaninchen merklich gesenkt werden (6).

Schmerzreaktionen bei der Injektion oder Gefäßschäden in Form von später auftretenden Phlebitiden wurden weder beim Schaf noch bei der Ziege festgestellt.

Gewöhnungseffekte, wie sie auch bei anderen Morphinderivaten nach mehrmaliger Applikation beschrieben werden (47, 121), scheinen nach den eigenen Untersuchungen bei der Kombination Alfentanil/Etomidat ebenfalls aufzutreten, allerdings erst nach häufiger Anwendung, wie sie unter Praxisbedingungen nicht vorkommen dürfte.

#### 4.3. Alleinige Verabreichung von Etomidat bzw. Alfentanil

Die Verabreichung von Etomidat in einer Dosierung von 1,2 mg/kg i.v. führte zu einer tiefen Sedation,

jedoch nur zu einer unvollständigen Ausschaltung der Reflexaktivität und der Hautsensibilität. Eine Muskelrelaxation war nur in geringem Ausmaß vorhanden. Die Dauer der Immobilisation war verglichen mit der Kombination Alfentanil/Etomidat um ca. 3 Minuten verkürzt.

In einem von 6 Fällen traten in der Einschlafphase leichte Muskelzuckungen auf.

Damit sind die Wirkungen von Etomidat bei der Ziege den in der Literatur aufgeführten Angaben (35, 60, 70) vergleichbar.

Bei der alleinigen Verabreichung von Alfentanil ergaben sich insgesamt gesehen nur geringfügige Veränderungen. Die gesteigerte Unruhe und Inkoordination im Anschluß an die Injektion könnten auf die beim Wiederkäuer beschriebenen Exzitationen nach der Anwendung von Morphinderivaten hinweisen (47, 140).

Sowohl bei der Applikation von Alfentanil als auch unter Etomidat war ein Abfall der Herzfrequenz um 25 - 30% zu beobachten, während er im Fall der Kombination Alfentanil/Etomidat nur etwa 8% betrug. Die, im Fall von Alfentanil signifikante, Verminderung der Herzfrequenz bei der Verabreichung der Einzelkomponenten sind als dosisabhängig auftretende einseitige Aktivierung des parasympathischen Nervensystems aufzufassen, wie dies von de Castro et al. (16) nach der Applikation geringer Dosen Alfentanil und von Hapke (45) nach der Gabe geringer Mengen Barbiturate u.a. Narkotika beschrieben wird.

#### 4.4. Herz-Kreislauf-Verhalten

Der initiale Abfall der Herzfrequenz um 8% geht einher mit einer Senkung des Schlagvolumens und entsprechend dazu des Herzminutenvolumens um nahezu 31%. Daraus resultiert eine Abnahme des arteriellen Blutdrucks, insbesondere des systolischen Drucks (um ca. 14%) bei signifikanter Erhöhung des peripheren Widerstandes um annähernd 27%.

Die Abnahme der Herzfrequenz und des Schlagvolumens führt weiter über einen pulmonalen Rückstau zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf, was sich in der vorübergehenden Steigerung des Pulmonalarteriendrucks (um 31%) bei gleichzeitiger Erhöhung des pulmonalen Widerstandes (um 47%) unmittelbar im Anschluß an die Injektion äußert.

Dieser Effekt wird verstärkt durch eine, infolge der initialen Atemdepression einsetzenden, Vasokonstriktion im kleinen Kreislauf (Euler-Liljestrand-Reflex) (110). Der pulmonalcapilläre Verschußdruck zeigt in der ersten Minute p.i. dagegen nur geringe Veränderungen.

Im darauffolgenden Zeitraum der Narkose- und Aufwachphase nähern sich die genannten Kreislaufparameter wieder ihrem Ausgangsniveau, bzw. überschreiten es in der Aufwachphase, mit Ausnahme der weiter bestehenden Hypotension und des absinkenden pulmonalcapillären Verschußdruckes. Diese Erscheinung dürfte auf eine periphere Vasodilatation zurückzuführen sein, für die sowohl Alfentanil (15, 16, 76) als auch,

in geringerem Ausmaß, Etomidat (51, 62) verantwortlich zu machen sind und die zumindest zum Teil als Folge einer Hemmung der Sympathikusaktivität gewertet werden.

Eine direkt negativ inotrope Wirkung am Herzen durch Alfentanil/Etomidat wird zwar in der Literatur für unwahrscheinlich gehalten (23, 41, 76), kann jedoch aufgrund der zum Teil signifikanten Änderungen der Herz-Kreislaufparameter nicht ganz ausgeschlossen werden, insbesondere in der Zeit unmittelbar im Anschluß an die Injektion, wo aufgrund der schnellen Verteilung hohe Plasma- und Gewebkonzentrationen zu erwarten sind.

#### 4.5. Atmung und Säure-Basen-Haushalt

Die atemdepressiven Wirkungen von Alfentanil (11, 14, 15) und Etomidat (22, 41, 94) treten erwartungsgemäß auch in der Kombination auf. So fiel der arterielle  $O_2$ -Partialdruck in der Narkosephase signifikant um annähernd 48% ab und blieb auch in der Aufwachphase gegenüber dem Vorwert deutlich erniedrigt. Begleitet war dieser Abfall von einer ebenfalls signifikanten Erniedrigung des pH-Wertes, aber nur relativ geringen Anstiegen von  $CO_2$ -Partialdruck und Kohlensäurespannung, was insgesamt gesehen auf eine Tendenz zur respiratorischen Azidose hinweist.

Klinisch äußert sich diese initiale Atemdepression in einer gesteigerten Atemfrequenz bei gleichzeitiger

Abflachung der Atemtiefe, was bis zu einer kurzzeitigen Apnoe von etwa 1 - 2 Minuten Dauer führen kann. Diese Erscheinung könnte zumindest teilweise auch mit der in der Literatur beschriebenen (15, 116), durch Alfentanil bedingten Thoraxrigidität zusammenhängen. Weiter ist zu bedenken, daß es allein durch die Seitenlage der Tiere zu einer zusätzlichen Behinderung der Atmung kommen kann und der Wiederkäuer ohnehin nur über ein relativ niedriges Lungenvolumen verfügt (37).

Im Zusammenwirken mit dem verminderten Herzminutenvolumen und dem dadurch bedingten pulmonalen Rückstau resultiert aus diesen Ventilationsstörungen eine Vaskonstriktion bzw. ein selektiver Verschuß von Gefäßen in schlecht durchlüfteten Lungenbezirken, was in der deutlich erhöhten pulmonalen Shunt-Fraktion zum Ausdruck kommt.

Die verminderte Sauerstoffsättigung des Hämoglobins wird zum einen direkt durch diese Ventilationsstörungen bedingt und ist andererseits als Folge des erhöhten  $\text{CO}_2$ -Partialdruckes bei gleichzeitiger Erniedrigung des  $\text{O}_2$ -Partialdruckes und des pH-Werts zu sehen, woraus sich eine Rechtsverschiebung der physiologischen Oxyhämoglobin-Dissoziationskurve ergibt (Bohr-Effekt).

Die signifikante Abnahme des arteriellen  $\text{O}_2$ -Partialdruckes bis auf einen kritischen Wert von 41,5 mm Hg in der Toleranzphase und der niedrige, sich in Höhe des Gewebs- $\text{PO}_2$  bewegende venöse  $\text{O}_2$ -Partialdruck er-

schweren die Sauerstoffausnützung des Gewebes (26), was in dem leichten Anstieg des venösen  $O_2$ -Partialdruckes und der Verminderung der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz deutlich wird.

Der leichte Abfall des arteriellen und venösen Base Excess könnte auf die Tendenz zur metabolischen Azidose hinweisen, bleibt aber auch in der postnarkotischen Phase in physiologischen Grenzen.

Vergleicht man den Verlauf des arteriellen  $O_2$ -Partialdruckes in Abhängigkeit von der Anzahl der Applikationen, so wird deutlich, daß die Atemdepression bei den Zweit- und Drittinjektionen wesentlich länger anhält, während sie bei den Erstinjektionen bereits nach 25 Minuten nahezu vollständig kompensiert ist, was nicht zuletzt auch im Hinblick auf die stärkere Belastung der Tiere unter Laborverhältnissen zu werten ist. Die Ziegen tolerierten zwar die Versuchsbedingungen in der Wachphase im Rahmen eines ungestörten Allgemeinbefindens, so daß die Vorwerte bei allen durchgeführten Versuchen im physiologischen Bereich lagen, verglichen mit den klinischen Untersuchungen, die unter Feldbedingungen durchgeführt wurden, traten hier jedoch die atemdepressiven Wirkungen der Narkose stärker in den Vordergrund; die Rekonvaleszenzzeit war um durchschnittlich 2 - 5 Minuten verlängert.

#### 4.6. Schlußbetrachtungen

Verglichen mit der Alfentanil-Etomidat-Narkose beim Hund (119), erweist sich die Kombination bei Schaf und Ziege im Hinblick auf die initial einsetzende Kreislauf- und Atemdepression als problematischer. Dies gilt insbesondere für das steile Absinken des  $O_2$ -Partialdruckes und der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut, was in der postnarkotischen Phase nur langsam kompensiert wird.

Aus klinischer Sicht dagegen, zeigt sich die Alfentanil-Etomidat-Narkose aufgrund des schnellen Wirkungseintrittes, der kurzen Wirkungsdauer, der ausreichenden chirurgischen Toleranz und der kurzen unproblematischen Aufwachphase den Berichten über andere Narkosemethoden bei Schaf und Ziege überlegen.

Hauptproblem bleibt die initiale Atemdepression, die zwar rascher ausgeglichen wird als, z.B. bei der Barbiturat- oder Ketamin/Xylazin-Narkose, die aber dafür anfangs einen gravierenderen Verlauf nimmt.

Durch langsamere Injektionsgeschwindigkeit könnte versucht werden, das Ausmaß dieser unerwünschten Nebenwirkungen zu mildern, zumal sich die Kombination Alfentanil/Etomidat beim Schaf in der klinischen Anwendung zur Narkoseeinleitung zu bewähren scheint.

Tab. 20: Übersicht über die in der Literatur aufgeführten physiologischen Werte bei Ziegen

| Parameter                      | Wert          | Einheit            | Literaturstelle     |
|--------------------------------|---------------|--------------------|---------------------|
| AF                             | 20 - 28       | 1/min              | 34, 64, 80, 93, 110 |
| HF                             | 70 - 135      | 1/min              | 34, 64, 80, 93, 110 |
| SV                             | 43            | ml                 | 110                 |
| HMV                            | 3,02          | l/min              | 110                 |
| Pa <sub>sys</sub>              | 112 - 145     | mmHg               | 34, 64, 110, 126    |
| Pa <sub>dia</sub>              | 76 - 100      | mmHg               | 34, 64, 110, 126    |
| Pa <sub>mean</sub>             | 116 ± 8,62    | mmHg               | 80                  |
| Temp.                          | 38,9 - 40,0   | °C                 | 34, 93, 133         |
| PO <sub>2a</sub>               | 90,62 ± 10,68 | mmHg               | 80                  |
| PCO <sub>2a</sub>              | 36,82 ± 1,72  | mmHg               | 80                  |
| pHa                            | 7,438 ± 0,009 | -lg H <sup>+</sup> | 80                  |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-a</sup> | 25,28 ± 1,14  | mval/l             | 80                  |
| BEa                            | +1,10 ± 1,88  | mval/l             | 80                  |
| Hb                             | 8,57 - 14     | g/100 ml           | 34, 93              |

5. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

|                                        |                                          |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| A/E, Alf/Eto                           | Alfentanil/Etomidat                      |
| AF                                     | Atemfrequenz                             |
| AP                                     | Aufwachphase                             |
| AVDO <sub>2</sub>                      | arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz |
| BEa/v                                  | Base Excess arteriell/venös              |
| chir.                                  | chirurgisch                              |
| CT                                     | chirurgische Toleranz                    |
| ED <sub>50</sub>                       | Dosis, die bei 50% der Tiere wirksam ist |
| Hba/v                                  | Hämoglobingehalt arteriell/venös         |
| HbO <sub>2</sub> a/v                   | Oxyhämoglobingehalt arteriell/venös      |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> a/v      | Standard-Bikarbonat arteriell/venös      |
| HF                                     | Herzfrequenz                             |
| HMV                                    | Herzminutenvolumen                       |
| i.m.                                   | intramuskulär                            |
| i.p.                                   | intraperitoneal                          |
| i.v.                                   | intravenös                               |
| KGW                                    | Körpergewicht                            |
| min                                    | Minuten                                  |
| n                                      | Anzahl                                   |
| PM <sub>CT/AP</sub>                    | Phasenmittelwert CT bzw. AP              |
| Pa <sub>dia</sub>                      | diastolischer arterieller Blutdruck      |
| Pa <sub>mean</sub>                     | mittlerer arterieller Blutdruck          |
| Pa <sub>sys</sub>                      | systolischer arterieller Blutdruck       |
| P <sub>pulm</sub>                      | mittlerer Pulmonalarteriendruck          |
| P <sub>cwp</sub>                       | pulmonalcapillärer Verschlussdruck       |
| PO <sub>2</sub> a/v                    | Sauerstoffpartialdruck arteriell/venös   |
| PCO <sub>2</sub> a/v                   | Kohlendioxidpartialdruck arteriell/venös |
| pHa/v                                  | pH-Wert arteriell/venös                  |
| p.i.                                   | post injektionem                         |
| Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub> , Shunt | pulmonale Shunt-Fraktion                 |

|             |                             |
|-------------|-----------------------------|
| SD          | Standardabweichung          |
| SE          | Standardfehler              |
| sec         | Sekunden                    |
| SV          | Schlagvolumen               |
| TPR         | pulmonaler Widerstand       |
| TSR         | systemperipherer Widerstand |
| VW, W       | Vorwert                     |
| $\bar{x}$   | Mittelwert                  |
| t           | Zeit                        |
| $\emptyset$ | Durchschnitt                |
| Temp.       | Körpertemperatur            |

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Beschreibung der gängigen Narkosemethoden bei Schaf und Ziege, wird die Kombination von Alfentanil, einem potenten, kurzwirkenden Analgetikum und Etomidat, einem kurzwirkenden Hypnotikum bei diesen Tierarten vorgestellt.

In einer Gruppe von 5 Ziegen wurden bei verschiedenen Dosisstufen klinische Erscheinungen, Reflexe, Dauer und Grad der Analgesie und Relaxation sowie Herz- und Atemfrequenz beobachtet, um eine Dosierung für Alfentanil und Etomidat zu ermitteln, die bei möglichst wenig Nebenwirkungen zu einer chirurgischen Toleranz führt.

Mit einer Dosis von 18 µg/kg Alfentanil und 1,2 mg/kg Etomidat konnte eine chirurgische Toleranz für durchschnittlich 6 Minuten bei Schaf und Ziege aufrechterhalten werden. Die Aufwachphase war sehr kurz und verlief problemlos.

Die Kombination Alfentanil/Etomidat wurde 20 Schafen, die zu unterschiedlichen experimentell-chirurgischen Operationen anstanden, intravenös zur Narkoseeinleitung verabreicht. Die Narkose wurde unterhalten mittels N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-Inhalation (2:1) und Etomidat-Infusions-Anästhesie. Der wesentlichste klinische Vorzug lag in der schnellen vollständigen Erholung aus der Narkose.

Bei einer weiteren Gruppe von 5 Ziegen wurde die Wirkung der Alfentanil-Etomidat-Narkose auf kardiovas-

kuläre und respiratorische Parameter untersucht. Innerhalb der ersten Minuten p.i. sanken arterieller  $O_2$ -Partialdruck, Oxyhämoglobingehalt und pH-Werte signifikant ab. Die Atemdepression hielt über die gesamte Dauer der Narkose an. Herzfrequenz und Schlagvolumen fielen unmittelbar nach der Injektion ab, begleitet von einem signifikanten Abfall des Herzminutenvolumens und einer Senkung des arteriellen Blutdrucks. Peripherer und pulmonaler Widerstand sowie Pulmonalarteriendruck stiegen nach der Injektion an. Die kardiovaskulären Veränderungen hielten nur kurze Zeit an und näherten sich innerhalb von 6 Minuten wieder dem Ausgangsniveau, mit Ausnahme der weiterbestehenden Hypotension.

## 7. SUMMARY

### The Short-Acting and Introduction Anaesthesia with Alfentanil and Etomidat in Sheep and Goat

After a short description of the methods of anaesthesia which have been experienced in sheep and goat, the combination of Alfentanil, a potent, short-acting analgesic, and Etomidat, a short-acting hypnotic is presented in these species.

Clinical status, reflexes, duration and degree of analgesia and relaxation, as well as heart rate and respiratory rate were observed at various dose rates in a group of 5 goats, to evaluate a dosage for Alfentanil and Etomidat which produces a surgical tolerance but a minimum of side effects.

With 18 µg/kg Alfentanil and 1,2 mg/kg Etomidat i.v. a surgical tolerance was maintained for an average of 6 minutes in sheep and goats. The recovery period was very short and uncomplicated.

The Combination Alfentanil/Etomidat was given intravenously to induce anaesthesia in 20 sheep, undergoing a variety of experimental surgical procedures. Following endotracheal intubation, anaesthesia was maintained with N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-inhalation (2:1) and Etomidat-infusion-anaesthesia. The most notable clinical feature was the fast, complete recovery from anaesthesia.

In a further group of 5 goats the effect of Alfentanil-

Etomidat-anaesthesia on cardiovascular and respiratory parameters was investigated. Within the first minutes after induction arterial oxygen partial pressure, oxygen saturation and pH-values were significantly decreased. The respiratory depression lasted during whole anaesthesia. Heart rate and stroke volume decreased immediately after induction accompanied by a significantly diminution of cardiac output and a decrease in arterial blood pressure. Peripheral resistance, pulmonary resistance and pulmonary artery pressure increased in the early phase. The cardiovascular changes lasted for only a short time and showed a tendency to normal values within 6 minutes, except of the lasting hypotension.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahlers, D., P. Andresen, H. Frerking, H. Glässer,  
E. Grunert, D.Krause, K.-H. Lothammer, H. Merkt,  
G. Rosenberger, B. Schulte, U. Weigt  
Buiatrik - kurzgefaßte Darstellung  
Verlag M.& H. Schaper, Hannover, 3. Auflage (1979)
2. Ali, T.M., A.G. Singleton  
Effect of Immobilon<sup>R</sup> on the Oesophageal and  
stomach movements in Sheep  
Vet. Rec. 94: 172 - 175 (1974)
3. Alitalo, I.  
Preliminary Study on the Effect of Detomidine  
in Sheep  
Proceedings of the XIV. Congress of the European  
Society of Veterinary Surgery, 7 - 9th September  
(1982) Istanbul - Turkey
4. Awad, F.J.  
Nembutal Anaesthesia in Sheep  
Vet. Rec. 66: 226 (1954)
5. Baiker-Heberlein, M., P.Kenins, H. Kikillus,  
H.M. Meinck  
Investigations on the Site of the Central Nervous  
Action of the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-  
Ethyl-1-( $\alpha$ -Methyl-Benzyl) Imidazole-5-Carboxylate  
(Etomidate) in Cats  
Anaesthesist 28: 78 - 84 (1979)

6. Bauer, M.  
Untersuchungen zur Kurzzeit-Kombinationsnarkose  
mit Alfentanil und Etomidat beim Kaninchen.  
Vet.Med.Diss., München (in Vorbereitung)
7. Beetz, K.-H.  
Blutgasanalysen (arteriell) nach 3 kurzwirkenden  
i.v.-Hypnotika (Propanidid, Etomidate, Metho-  
hexital)  
Med.Diss., München (1975)
8. Bolbol, A.E., M.S. Hassan  
Wirkung von Xylazin/Chloralhydrat auf den Blut-  
kreislauf von Schafen  
Vet.-Med. Nachr. 1: 91 - 99 (1982)
9. Boulos, B.M., W.L. Jenkins, L.E. Davis  
Pharmacokinetics of Certain Drugs in the  
Domesticated Goat  
Am. J. Vet. Res. 33: 943 - 952 (1972)
10. Boyd, J.S., M.J. Ducker  
Passive Regurgitation in the Use of Immobilon<sup>R</sup>  
Vet. Rec. 96: 250 - 252 (1975)
11. Brown, J.H., B.J. Pleuvry, B. Kay  
Respiratory Effects of a New Opiate Analgesic,  
R 39 209, in the Rabbit: Comparison with Fentanyl  
Br. J. Anaesth. 52: 1101 - 1106 (1980)

12. Bubmann, H.  
Die Narkose mit Alfentanil und Etomidat bei der Ratte  
Vet. Met. Diss., München (in Vorbereitung)
13. Carwile, H.F.  
Thiamylal Sodium Anaesthesia in the Goat  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 72: 1497 - 1498 (1977)
14. De Castro, J.  
Analgesic Anaesthesia with R 39 209, a New Short Acting Morphinomimetic  
(First Clinical Trial)  
Unveröffentl. Bericht, Janssen Pharm. (1977)
15. De Castro, J.  
The Clinical Utilization of R 39 209 in Analgesic Analgesia, a New Morphinic with a Short Duration of Action  
Unveröffentl. Bericht, Janssen Pharm.
16. De Castro, J., A. van de Water, L. Wouters, R. Xhonneux, R. Renemann, B. Kay  
Comparative Study of Cardiovascular, Neurological and Metabolic Side Effects of Eight Narcotics in Dogs  
Acta Anaesth. Belg. 30: 5 - 99 (1979)

17. Colvin, M.P., T.M. Savege, P.E. Newland,  
E.J.M. Weaver, A.F. Waters, J.M. Brookes,  
R. Inniss  
Cardiorespiratory Changes Following Induction  
of Anaesthesia with Etomidate in Patients with  
Cardiac Disease  
Brit. J. Anaesth. 51: 551 - 556 (1979)
18. Conner, G.H., R.W. Coppock, C.C. Beck  
Laboraty Use of Cl-744 a Cataleptoid Anesthetic  
in Sheep  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 69: 479 -482 (1974)
19. Dhindsa, D.S., A.S. Hoversland, R. Kluempke  
Halothane Semiclosed - Circuit Anesthesia in  
Pygmy and Large Goats.  
Am. J. Vet. Res. 31: 1897 -1899 (1970)
20. Dietz, O., F. Schaetz, H. Schleiter, R. Teuscher  
Anästhesie und Operationen bei Groß- und Klein-  
tieren  
S. Hirzel Verlag Leipzig (1980)
21. Doenicke, A., W. Lorenz, R. Beigl, H. Bezecny,  
G. Uhlig, L. Kalmer, B. Praetorius, G. Mann  
Histamine Release after Intravenous Application  
of Short-Acting Hypnotics. A Comparison of  
Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propandid  
Brit. J. Anaesth. 45: 1097 - 1104 (1973)

22. Doenicke, A., E. Wagner, K.-H. Beetz  
Arterial Blood Gas Analyses Following 3 Short-  
Acting i.v. Hypnotics (propanidid, etomidate,  
methohexitone)  
Anaesthesist 22: 353 - 356 (1973)
23. Doenicke, A., A. Gabanyi, H. Lemcke, M. Schürk-  
Bulich  
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei  
kurzwirkenden i.v. Hypnotika: Etomidate,  
Propanidid, Methohexital  
Anaesthesist 23: 108 - 115 (1974)
24. Downing, J.W., R.J.R. Buley, J.G. Brock-Utne,  
P.C. Houlton  
Etomidate for Induction of Anaesthesia at  
Caesarean Section. Comparison with Thiopentone  
Brit. J. Anaesth. 51: 135 - 140 (1979)
25. Ducker, M.J., J.S. Boyd  
The Successful Use of Etorphine Hydrochloride/  
Dipomorphine Hydrochloride in Sheep  
Vet. Rec. 91: 458 (1972)
26. Erhardt, W., G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk,  
G. Blümel  
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als  
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der  
experimentellen Medizin  
Anaesthesist 27: 228 - 233 (1978)

27. Erhardt, W., I. Wriedt-Lübbe, M.L. Schmeller,  
G. Neumann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle,  
G. Blümel  
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimen-  
tellen Chirurgie  
Anaesthesist 28: 359 - 367 (1979)
28. Erhardt, W., M. Hebestedt, H. Rechl, V. Riedl,  
J. Bachmeier, W. Bollwahn, H. Schebitz, G. Blümel  
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit  
Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16659,  
R 16660) i.v.  
Tierärztl. Umschau 7: 463 - 468 (1983)
29. Evans, R.H., R.G. Hill  
The GABA-Mimetic Action of Etomidate  
Proceedings of the B.P.S., 7.- 9. September (1977)
30. Famewo, C.E., C.O. Odugbesan  
Further Experience with Etomidate  
Canad. Anaesth. Soc. J. 25: 130 - 132 (1978)
31. Faustmann, D.  
Verwendbarkeit von Sernyl bei Haustieren  
Vet. Med. Diss. München (1965)
32. Fischer, E.W.  
Observations on the Disturbance of Respiration  
of Cattle, Horses, Sheep and Dogs Caused by  
Halothane Anesthesia and the Changes Taking Place  
in Plasma pH and Plasma CO<sub>2</sub> Content  
Am. J. Vet. Res. 22: 279 - 286 (1961)

33. Fleischhauer, H.  
Arterielle Blutgasanalysen nach drei i.v.-  
applizierbaren Hypnotika (Etomidate, Thiopental,  
Ro 5-4200)  
Med. Diss. München (1976)
34. Fletcher, W.S., A.L. Rogers, S.S. Donaldson  
The Use of the Goat as an Experimental Animal  
Lab. Anim. Care 14: 65 - 90 (1964)
35. Fragen, R.J., N. Caldwell, E.A. Brunner  
Clinical Use of Etomidate for Anaesthesia  
Induction, a Preliminary Report  
Anaesth. Analg. 55: 730 - 733 (1976)
36. Frey, R., W. Hugin, O. Mayrhofer  
Lehrbuch der Anästhesiologie, Reanimation und  
Intensivtherapie  
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York,  
3. Auflage (1972)
37. Fritsch, R.  
Zwischenfälle bei der Allgemeinnarkose und  
ihre Therapie  
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 74: 225 - 229 (1961)
38. Ghoneim, M. M., M. J. van Hamme  
Hydrolysis of Etomidate  
Anaesthesiology 50: 227 - 229 (1979)

39. Gooding, J.M., G. Corssen  
Etomidate, an Ultrashort-Acting Non-Barbiturate  
Agent for Anaesthesia Induction  
Anaesth. Analg. 55: 286 - 289 (1976)
40. Gooding, J.M., G. Corssen  
Effect of Etomidate on the Cardiovascular System  
Anaesth. Analg. 56: 717 - 719 (1977)
41. Gooding, J.M., J.T. Weng, R.A. Smith,  
G.T. Berninger, R.R. Kirby  
Cardiovascular and Pulmonary Responses Following  
Etomidate Induction of Anaesthesia in Patients  
with Demonstrated Cardiac Disease  
Anaesth. Analg. 58: 40 - 41 (1979)
42. Greeberg, A., M.B. Vischer, W.F. Petersen,  
W.L. Boyd  
The Cause of Death in Ruminants Held on Their  
Backs  
J. Am. Vet. Med. Ass. 101: 417 - 418 (1942)
43. Gregory, R.A.  
A Technique of General Anaesthesia in Ruminants  
Vet. Rec., 377 - 378 (1947)
44. Hamp, W.  
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose  
beim Hund  
Vet. Med. Diss. München (1981)

45. Hapke, H.-J.  
Somatische und vegetative Reflexe in der Narkose  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 69: 342 - 347 (1962)
46. Hapke, H.-J.  
Narkose ohne Narkotika  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 83: 204 - 207 (1976)
47. Hapke, H.-J.  
Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik  
und Praxis  
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1980)
48. Hebestedt, A.  
Vergleichsuntersuchung verschiedener Anaesthesie-  
methoden bei der Maus (Pentobarbital, Ketamin/  
Xylazin, Carfentanyl/Etomidate)  
Vet. Med. Diss. München (1982)
49. Hebestedt, M.  
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon und  
Etomidate  
Vet. Med. Diss. München (1983)
50. Hecker, J.F.  
Experimental Surgery in Small Ruminants  
Verlag Butterworth & Co London (1974)

51. Hempelmann, G., W. Seitz, S. Piepenbrock  
Kombination von Etomidate und Fentanyl  
Anaesthesist 26: 231 - 238 (1977)
52. Hempelmann, G., W. Seitz, E. Schleussner,  
S. Piepenbrock  
Klinische Untersuchungen zur Herz- und  
Kreislaufwirkung von Morphin  
Anaesthesist 30: 390 (1981)
53. Heykants, J.  
The Distribution, Metabolism and Excretion of  
Etomidate in the Rat. Comparative Pharmacoki-  
netic Study of the Two Optical Isomers of  
Etomidate  
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Section 11,  
Biol. Res. Rep. (1974)
54. Heykants, J.J.P., W.E.G. Meuldermans, D.J.M.  
Mitchiels, P.J. Lewi, P.A.J. Janssen  
Distribution, Metabolism and Excretion of  
Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug,  
in the Rat  
Comparative Study of R-(+) and S-(-)-Etomidate  
Arch. Int. Pharm. Ther. 216: 113 - 129 (1975)
55. Heykants, J., W. Meuldermans, D.J.M. Mitchiels  
Pharmacokinetic Features of Intravenous Alfene-  
tanil (R 39209) in Rats, Dogs and Man  
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep.  
R 39209/11 (1981)

56. Hill, R.G., P.V. Taberner  
Some Neuropharmacological Properties of the New  
Non-Barbiturate Hypnotic Etomidate (R-(+)-ethyl-  
1-( $\alpha$ -methyl-benzyl)-imidazole-5-carboxylate)  
Br. J. Pharm. 54: 241 (1975)
57. Hoffmann, P., B. Schockenhoff  
Die Etomidate-Infusions-Anaesthesie  
1. Kreislauf- und blutgasanalytische Unter-  
suchungen in der postnarkotischen Phase  
Anaesthesist 30: 614 - 618 (1981)
58. Hoffmann, P., B. Schockenhoff  
Die Gabe von Etomidate zur Langzeitsedierung  
Anaesthesist 31: 68 - 72 (1982)
59. Hoffmann, P., B. Schockenhoff  
Die Etomidate-Infusions-Anaesthesie  
2. Einfluß auf verschiedene Laborparameter  
Anaesthesist 31: 73 - 76 (1982)
60. Holdcroft, A., M. Morgan, J. G. Whitwam,  
J. Lumely  
Effect of Dose and Premedication on Induction  
Complications with Etomidate  
Brit. J. Anaesth. 48: 199 - 205 (1976)
61. Hughes, L. R., J. E. McKenzie  
An Investigation of the Centrally and Peripherally  
Medicated Cardiovascular Effects of Etomidate in  
the Rabbit  
Brit. J. Anaesth. 50: 101 - 108 (1978)

62. Hull, M.W., M.G. Reilly  
Effect of Repeated Halothane Anesthesia on Sheep  
Am. J. Vet. Res. 29: 1161 - 1165 (1968)
63. Jha, S.K., W.V. Lumb, R.F. Johnston  
Some Effects Triflupromazine Hydrochloride on  
Goats  
Am. J. Vet. Res. 22: 915 - 920 (1961)
64. Jha, S.K., W.V. Lumb, R.F. Johnston  
Some Physiologic Data on Goats  
Am. J. Vet. Res. 22: 912 - 914 (1961)
65. Ivascu, I., I. Cristea, A. Cociu, I.M. Darie  
Untersuchungen über die intrathorakale Anaesthesie  
beim Schaf  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 76: 406 - 409 (1969)
66. Ivascu, I.  
Die intrathorakale Narkose bei Schafen, Katzen  
und Kaninchen  
Tierärztl. Umschau 25: 614 - 617 (1970)
67. Jagenau, A.H.M., R. Khonneux, R.S. Reneman  
Cardiovascular Effects of the Intravenously  
Injected Short-Acting Hypnotics Etomidate,  
Methohexital and Propanidid in Unanesthetized Dogs  
Janssen Res. Prod. Infor. Serv., Section 11,  
Biol.Res. Rep. (Dez.1973)

68. Jancke, S., A. Kuntze  
Klinische und experimentelle Untersuchungen mit  
Sernyl-Combelen<sup>R</sup> zur Wiederkäuerimmobilisation  
Arch. Exp. Vet. Med. 25: 847 - 852 (1971)
69. Janssen, F.  
Alfentanil (R 39 209), a Potent Extremely Short-  
Lasting Analgesic for Intravenous Use in Anaesthesia  
VII. Intl. Symp. Med. Chem., 2.- 5. September (1980)  
Torremolinos
70. Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L.  
Schellekens, F.M. Lenaerts  
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-( $\alpha$ -methyl-benzyl)-  
imidazole-5-carboxylate (R 16659), a Potent, Short-  
Acting and Relatively Atoxic Intravenous Hypnotic  
Agent in Rats  
Arzneimittelforschung 21: 1241 - 1243 (1971)
71. Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, R.P.H.  
Marsboom  
Etomidate, a Potent, Non-Barbiturate Hypnotic.  
Intravenous Etomidate in Mice, Rats, Guinea-Pigs,  
Rabbits and Dogs  
Arch. Intern. Pharm. Ther. 214: 92 - 132 (1975)
72. Janssen, P.F.M., R. Xhonneux, P. Laduron  
Histamine Plasma Levels after Administration of  
Alfentanil or Sufentanil  
Janssen Pharm. Precl. Res. Rep., R 32 800/14,  
R 39 209/20, (January 1982)

73. Keller, G.L., D.H. Baumann  
Ketamine and Xylazine Anaesthesia in the Goat  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 73: 443 - 444 (1978)
74. Kettler, D., H. Sonntag, U. Donnath, D. Regensburger,  
D.H. Schenk  
Haemodynamics, Myocardial Mechanics, Oxygen  
Requirement and Oxygenation of the Human Heart  
During Induction of Anaesthesia with Etomidate  
Anaesthesist 23: 116 - 121 (1974)
75. Kosusch, H.  
Untersuchungen mit Rompun<sup>R</sup> beim Schaf  
Vet. Med. Diss. Hannover (1973)
76. Kramer, M., D. Kling, P. Walter, B. v. Borman,  
G. Hempelmann  
Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid.  
Haemodynamische und respiratorische Aspekte  
Anaesthesist 32: 265 - 271 (1983)
77. Kroneberg, G., A. Obersdorf, F. Hoffmeister,  
W. Wirth  
Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethylphenyl-  
amino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470),  
eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer  
Neurone  
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmak. exp. Path.  
256: 257 - 280 (1967)

78. Kugler, J., A. Doenicke, M. Laub  
The EEG after Etomidate  
in: Doenicke, A. (Ed.)  
Anaesth. Resusc. 106: 31 - 48 (1977)
79. Kumar, A., J.C. Thurmon, J.L. Dorner  
Hematologic and Biochemical Findings in Sheep  
Given Ketamine Hydrochloride  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 165: 284 - 287 (1974)
80. Kumar, A.  
Comparative Effects of Inhalation, Barbiturate  
and Non-Barbiturate Anaesthetics in Goats  
Indian Vet. J. 53: 711 - 716 (1976)
81. Kumar, A., J.C. Thurmon, H.C. Hardenbrock  
Clinical Studies of Ketamine Hydrochloride  
and Xylazine Hydrochloride in Domestic Goats  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 71: 1703 - 1713 (1976)
82. Kumar, A., J.C. Thurmon  
A Mixture of Ketamine and Xylazine Anaesthesia  
in Goats  
Philippine J. Vet. Med. 18: 148 - 153 (1979)
83. De Lange, S., N. de Bruijn, T.H. Stanley, M.J.  
Boscoe  
Alfentanil-Oxygen Anaesthesia: a Comparison of  
Continuous Infusion and Frequent Bolus Techniques  
for Coronary Artery Surgery  
Anaesthesiology 55: 42 (1981)

84. Van Leeuwen, L., L. Deen  
Alfentanil, a New, Potent and Very Short-Acting  
Morphinomimetic for Minor Operative Procedures.  
A Pilot Study  
Anaesthesist 30: 115 - 117 (1981)
85. Van Leeuwen, L., L. Deen, J.H.J.H. Helmers  
A Comparison of Alfentanil and Fentanyl in  
Short Operations with Special Reference to  
Their Duration of Action and Postoperative  
Respiratory Depression.  
Anaesthesist 30: 397 - 399 (1981)
86. Limmer, R.  
Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil  
und Etomidat beim Kalb  
Vet. Med. Diss. München (in Vorbereitung)
87. Linzell, J.L.  
Dehorning Goats  
Vet. Rec. 76: 853 - 854 (1964)
88. Lloyd, S.  
Goat Medicine and Surgery  
Brit. Vet. J. 138: 70 - 85 (1982)
89. Lumb. W.V., E.W. Jones  
Veterinary Anaesthesia  
Lea & Febinger, Philadelphia, (1973)

90. Mascarenhas, R., A.G. Raiser, D.J. Sturion,  
J. Susko  
Neuroleptanalgesia by Droperidol in Sheep  
Revista do Centro de Ciencias Rurais 10:  
387 - 393 (1980)
91. Meuldermans, W., R. Hurkmans, J. Hendrick,  
R. Woestenborghs, J. Thijssen, F. Lenaerts,  
J. Heykants  
Plasma Levels, Excretion and Metabolism of  
Tritium-labeled Alfentanil after Intravenous  
Administration in Dogs  
Janssen Pharm. Prec. Res. Rep. R 39 209/13,  
(January 1981)
92. Mitchell, B., J.T. Williams  
Blood Gas Changes in Sheep Associated with  
Feeding  
Proc. Ass. Vet. An.G.Br.&Jr. 6: 37 - 47  
(1976 - 1977)
93. Monzaly, El-M., M., S. El-Amrousi, M.H. El-Gindi  
Some Aspects of Tranquilization and Anaestheti-  
zation in the Goat  
Zentralbl. Vet. Med. A 19: 219 - 228
94. Morgan, M., J. Lumley, J.G. Whitham  
Respiratory Effects of Etomidate  
Brit. J. Anaesth. 49: 233 - 236 (1977)

95. Neophyton, C.  
Rompun<sup>R</sup>-Anwendung bei Damaskus-Ziegen -  
ein Praxisbericht aus Zypern  
Vet. med. Nachr. 2: 216 - 219 (1982)
96. Neumann, G., W. Erhardt, B. Oberhuber, R. Fritsch,  
G. Blümel  
A New High Potent and Short-Acting Analgesic,  
Carfentanyl (R 33799), in Combination With the  
Hypnotic Agent, Etomidate (R 26490), as a Method  
of Anaesthesia in Guinea Pigs  
Res. Exp. Med. 177: 135 - 143, (1980)
97. Niemegeers, C.J.E., P.A.J. Janssen  
Alfentanil (R 39209) - a Particular Short-  
Acting Analgesic Intravenous Narcotic Analgesic  
in Rats  
Drug Develop. Res. 1: 83 - 88 (1981)
98. Niemegeers, C.J.E.  
Complete and Irreversible Antagonism of the  
Effects of Alfentanil by a Single Dose of  
Naloxone.  
Janssen Pharm. Prec. Res. Rep. R 39 209/16,  
(August 1981)
99. Nowrouzian, J., H.F. Schels, J. Ghodsian,  
H. Karimi  
Evaluation of the Anaesthetic Properties of  
Ketamine and a Ketamine/Xylazine/Atropine  
Combination in Sheep  
Vet. Rec. 108: 354 - 356 (1981)

100. Oberhuber, B.  
Die Anaesthesia mit Carfentanyl und Etomidate  
beim Meerschweinchen  
Vet. Med. Diss. München (1981)
101. Oji, E., A. Holdcroft  
The Ocular Effects of Etomidate  
Anaesthesia 34: 245 - 249 (1979)
102. Orsäg, A.  
Halothan-Anaesthesia in Goats  
Folia Vet. 17: 529 - 533 (1973)
103. Pfeifer, G., G. Tauberger, J. Schulte am Esch  
An Experimental Study of the Effect of Etomidate  
on Central Sympatic Activity, Respiration and  
Circulation  
Prakt. Anaesth. 13: 459 - 501 (1978)
104. Pfeufer, G.  
Die Anästhesie mit Alfentanil und Etomidat beim  
Meerschweinchen  
Vet. Med. Diss. München (in Vorbereitung)
105. Rae, J.H.  
The Fate of Pentobarbitone and Thiopentone in  
the Sheep  
Res. Vet. Sci. 3: 399 - 404 (1962)
106. Rebesko, B., A.R. Malmood  
(Combined) Chloralhydrate and Magnesium Sulfate  
Anaesthesia of Sheep  
Veterinarski Glasnik 28: 61 - 68 (1974)

107. Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle  
Etomidate: Effects Cardiovasculaires du Nouvel  
Agent Anaesthetique Intravenieux  
Can. Anaesth. Soc. J. 23: 492 - 504 (1976)
108. Sagner, G., F. Hoffmeister, G. Kroneberg  
Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen  
Präparates für die Analgesie, Sedation und Re-  
laxation in der Veterinärmedizin  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75: 565 - 572 (1968)
109. Santos, M.D., J.A. Bogan  
The Metabolism of Pentobarbitone in Sheep  
Res. Vet. Sci. 17: 226 - 230 (1974)
110. Scheunert, A., A. Trautmann  
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie  
Verlag P. Parey Berlin-Hamburg (1976)
111. Scholz, C.  
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl  
(R 33 799) und Etomidate (R 26 499)  
Vet. Med. Diss. München (1980)
112. Schomburg, E.D., M. Baiker-Heberlein  
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentral-  
nervösen Wirkung des Hypnotikums Etomidate an  
der Katze  
Anaesthesist 24: 269 - 272 (1975)

113. Schoon, A.  
Die Schmerzausschaltung bei Schaf und Ziege  
Vet. Med. Diss., Hannover (1978)
  
114. Schuermans, V., C.J.E. Niemegeers, R. Marsboom  
Toxicology and Pathology of Alfentanil in  
Experimental Animals. A Review of the Available  
Data up to March 1982  
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. (March 1982)
  
115. Schüttler, J., M. Wilms, P.M. Lauven, H. Stoeckel,  
A. Koenig  
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidate  
beim Menschen  
Anaesthesist 29: 658 - 661 (1980)
  
116. Schüttler, J., H. Stoeckel  
Alfentanil (R 39 209) ein neues kurzwirkendes  
Opioid (Pharmakokinetik und erste klinische  
Erfahrungen)  
Anaesthesist 31: 10 - 14 (1982)
  
117. Schulze, W., Th. Hiepe  
Zur Schmerzausschaltung mit Thiogenal bei Schafen  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 64: 211 (1957)
  
118. Seifelnasr, E., M. Saleh, F.A. Soliman  
In-vivo Investigations on the Effect of  
Rompun<sup>R</sup> on the Rumen Motility in Sheep  
Vet. Med. Rev. No 2: 158 - 165 (1974)

119. Seiler, R.  
Die Kurznarkose mit Alfentanyl und Etomidate  
beim Hund  
Vet. Med. Diss. München (1983)
120. Shokry, M., H.M. Morad, J.A. Khalil  
Untersuchungen über die Wirkungen von Rompun<sup>R</sup>  
beim Schaf  
Vet. Med. Nachr. 2: 237 - 243 (1976)
121. Soma, L.R.  
Textbook of Veterinary Anaesthesia  
Verlag C. William & Wilkins, Baltimore (1971)
122. Spierdijk, J., J. van Kleef, J. Nanta, Th. Stanley,  
S. de Lange  
Alfentanil: A New Narcotic Anaesthetic Induction  
Agent  
Anaesthesiology 53: 532 (1980)
123. Sterner, W.  
Ein Beitrag zur Experimentellen Chirurgie beim  
Wiederkäuer  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 74: 547 - 548 (1967)
124. Stockmann, A.  
Alfentanil as an Analgesic for Operations of  
Varying Duration  
Acta Anaesth. Belg. (in Vorbereitung)

125. Straub, O.C.  
Anaesthesie beim Schaf durch Rompun<sup>R</sup>  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 78: 537 - 538 (1971)
126. Swenson, M.J.  
Duke's Physiology of Domestic Animals  
9th Edition (1977)
127. Tarnow, P., J. Passion, D. Patschke, A. Weymar  
J.B. Brückner  
Nierendurchblutung unter Etomidate  
Anaesthesist 23: 421 - 422 (1974)
128. Taylor, P., L. Hopkins, M. Young, M. Fayden  
Ketamine Anaesthesia in Pregnant Sheep  
Vet. Rec. 90: 35 - 36 (1972)
129. Titcher, D.A., J.D. Steel, F.J. Hamilton  
Clinical Observations on Thiobarbiturate  
Anaesthesia in Sheep  
Aust. Vet. J.: 257 - 261 (1949)
130. Thurmon, J.C., A. Kumar, R.P. Link  
Evaluation of Ketamine Hydrochloride as an  
Anaesthetic in Sheep  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 162: 293 - 297 (1973)
131. Thurmon, J.C., D.R. Nelson, A. Kumar  
Etorphine and Triflupromazine as Immobilizing  
Agents in the Goat  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 165: 168 - 171 (1974)

132. Thurmon, J.C., A. Kumar, A.J. Cawley  
Changes in the Acid Base Status of Sheep Anaes-  
thetised with a Combination of Atropine Sulfate,  
Acepromazin and Ketamine Hydrochloride  
Austr. Vet. J. 51: 484 - 487 (1975)
133. Thurmon, J.C.  
Clinical Studies of Ketamine HCl and Xylazine  
HCl in Domestic Goats  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 71: 1707 - 1713 (1976)
134. Trim, C.M.  
Sedation and General Anaesthesia in Ruminants  
California Veterinarian 35: 25 - 35 (1981)
135. Vlachos, K., P. Tsakalof, Ph. Saratsis  
Beitrag zur Anwendung des Präparates Rompun<sup>R</sup>  
als Neuroplegicum bei verschiedenen Eingriffen  
am Genitale der Wiederkäuer  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79: 346 - 348 (1972)
136. Wallach, J.D.  
Etorphine (M-99), a New Analgesic Immobilizing  
Agent and its Antagonists  
Vet. Med. Small Anim. Clin. 64: 53 - 58 (1969)
137. Waterman, A.E.  
Evaluation of the Action and Use of Alphaloxone/  
Alphadolone (CT 1341) in Sheep  
Res. Vet. Sci. 30: 114 - 119 (1981)

138. Wauquier, A., D. Ashton, G. Clincke,  
C.J.E. Niemegeers, P.A.J. Janssen  
Etomidate, ein barbituratfreies Hypnotikum  
antikongulsive, antianoxische und hirnprotek-  
tive Wirkung im Tierexperiment  
aus: Opitz, A., R. Degen  
Anaesthesie bei zentralen Krampfanfällen  
und Intensivtherapie des Status epilepticus  
peri-med Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen (1980)
139. Wauquier, A., W.A.E. van den Broeck,  
C.J.E. Niemeegers, P.A.J. Janssen  
Effects of Morphine, Fentanyl, Sufentanil  
and the Short-Acting Morphine-Like Analgesic  
Alfentanil on the EEG in Dogs  
Drug Develop. Res. 1: 167 -179 (1981)
140. Westhues, M., R. Fritsch  
Die Narkose der Tiere, Band II  
Verlag P. Parey Berlin-Hamburg (1961)
141. Weymar, A., F. Eigenheer, J.M. Gethman,  
A. Reinecke, D. Patschke, J. Tarnow, J.B. Brückner  
Tierexperimentelle Untersuchungen von Etomidate  
(R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myo-  
kardiale Sauerstoffversorgung  
Anaesthesist 25: 150 - 157 (1974)
142. Wilkins, I.H.  
The Effect of a New Analgesic Induction Agent  
on Goat - Sernyl  
Vet. Rec. 73: 767 - 768 (1961)

143. Yelnosky, J., E. Field  
A Preliminary Report on the Use of a Combination  
of Droperidol and Fentanyl Citrate in Veterinary  
Medicine  
Am. J. Vet. Res. 25: 1751 - 1756 (1964)
144. Zacharias, M., R.S.J. Clarke, J.W. Dundee,  
S.B. Johnston  
Evaluation of Three Preparations of Etomidate  
Brit. J. Anaesth. 50: 925 - 929 (1978)
145. Zingoni, M.R., R. Garcia-Villar, P.L. Toutain  
Tolazoline as an Antagonist of Xylazine Sedation  
in Sheep  
Rev. Med. Vet. 133: 335 - 339 (1982)
146. Zistl, P.  
Tierexperimentelle Untersuchungen über die  
Gefäßverträglichkeit von Etomidate  
Med. Diss. München (1974)

### DANKSAGUNG

Zum Schluß möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel danke ich für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. H. Schebitz danke ich für die bereitwillige Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Bei Herrn Dr. med. vet. R. Köstlin möchte ich mich für die stets gewährte organisatorische Hilfe bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt. Seine engagierte Hilfe, Leitung und Korrektur ermöglichten das Erstellen dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München bin ich für ihre Hilfsbereitschaft und ihr freundliches Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet. Besonders haben mir geholfen: Herr. V. Riedl, Herr W. Kohler, Herr Dr. med. vet. H. Rechl und Frau G. Stejskal bei der Durchführung der Untersuchungen sowie Herr Dipl. Ing. G. Weithmann bei der statistischen Auswertung.

Für die Überlassung von Medikamenten und Hilfsmitteln danke ich der Fa. Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien.



## LEBENS LAUF

Am 22. März 1957 wurde ich als zweites Kind des Maschinenschlossers Reinhold Tonzer und dessen Ehefrau Irma, geb. Aisenbrey, in Mühlacker/Enz-kreis geboren.

Von 1964 bis 1967 besuchte ich die Grundschule in Vaihingen/Enz, Kreis Ludwigsburg, und trat im August 1967 in das Theodor-Heuss-Gymnasium Mühlacker über, wo ich am 18. Mai 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1976/77 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Tiermedizin, das ich am 30. Januar 1982 mit dem 3. Staatsexamen beendete. Die Approbation als Tierarzt erhielt ich am 2. April 1982.

Seit Mai 1982 arbeitete ich an vorliegender Dissertation am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München.









